

UNIVERSITÉ PARIS XII - FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Année 1971

N°

34

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ALAIN BAGLIN

Né le 20 Avril 1942 à (37) - BLERE

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 Juin 1971

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE
DU REIN CARDIAQUE

Président : Monsieur P. Y. HATT, Professeur.

UNIVERSITÉ PARIS XII - FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Année 1971

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ALAIN BAGLIN

Né le 20 Avril 1942 à (37) - BLERE

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 Juin 1971

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE
DU REIN CARDIAQUE

Président : Monsieur P. Y. HATT, Professeur.

UNIVERSITE PARIS VII - FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Année 1981

THESE

Par

DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée par

ALAIN BAGLIN

né le 12-01-1952 à Paris

Interne des Maladies de l'Adulte

Présentée et soutenue publiquement le 14-05-1981



Spécialité de Médecine de l'Adulte
Thème : L'Angine de Poitrine

Imprimé par M. Y. HALL, Paris

A mes Parents

A ma Femme

A ma Fille

A toute ma famille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543720_0022

A Monsieur le Professeur P. Y. HATT

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,
et dont l'enseignement, résolument
tourné vers l'avenir, laisse en moi
une empreinte profonde.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma très respectueuse reconnaissance.

A Messieurs les Docteurs :

J. P. BONVALET

et G. BERJAL

Qui ont conçu et guidé ce travail
et dont les conseils ont toujours
été appréciés.

Avec toute mon amitié.

A Madame A. SAG

A Mesdemoiselles M. CAMPION et F. WANSTOK

Dont la collaboration a été si précieuse.

Avec tous mes remerciements.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé G. EDELMANN

Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Monsieur le Professeur J. LENEGRÉ

Monsieur le Professeur F. LHERMITTE

Monsieur le Professeur G. BROUET

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Professeur J.J. BERNIER

Monsieur le Professeur Agrégé C. BETOURNE

Monsieur le Professeur P.Y. HATT

Monsieur le Professeur J. MATHEY

Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

En hommage respectueux

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE

DU REIN CARDIAQUE

P L A N

Au cours de ce travail, nous avons adopté le plan suivant.

INTRODUCTION.

REVUE GENERALE : PHYSIO-PATHOLOGIE DU REIN CARDIAQUE.

- I. Généralités.
- II. L'hémodynamique rénale dans l'insuffisance cardiaque chronique.
- III. Physio-pathologie de la rétention sodée.
- IV. Physio-pathologie de la rétention hydrique.

TRAVAIL EXPERIMENTAL : L'HEMODYNAMIQUE RENALE ET L'EXCRETION HYDRO-SODEE DANS L'INSUFFISANCE AORTIQUE EXPERIMENTALE DU LAPIN.

- I. Introduction.
- II. Matériel et méthodes.
- III. Résultats.
- IV. Discussion.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Les anomalies du fonctionnement rénal engendrées par l'insuffisance cardiaque chronique sont à l'origine de troubles (principalement rétention hydro-sodée) qui, bien souvent, sont au premier plan de la scène clinique, mettent parfois en jeu le pronostic vital et posent dans certains cas de difficiles problèmes thérapeutiques.

Il était donc intéressant de reprendre l'étude physiopathologique de ces anomalies, à la lumière des connaissances acquises au cours de ces dernières années :

- d'une part, données expérimentales nouvelles concernant directement le rein cardiaque,
- d'autre part, progrès récent de la physiologie rénale permettant par extension d'évoquer un certain nombre d'hypothèses

Ce travail comporte deux parties :

- La première, théorique, faisant le point des hypothèses actuelles permettant d'expliquer la rétention hydro-sodée de l'insuffisance cardiaque chronique.

- La deuxième, expérimentale, étudiant les anomalies rénales observées dans l'insuffisance aortique expérimentale du lapin.

REVUE GENERALE

PHYSIO-PATHOLOGIE DU REIN CARDIAQUE

I. - GENERALITES.

On entend habituellement sous le terme de "rein cardiaque" les anomalies fonctionnelles rénales engendrées par l'insuffisance cardiaque chronique. Ceci exclut :

- d'une part, les maladies organiques rénales dues à une insuffisance cardiaque : infarctus rénal, glomérulopathie de la maladie d'OSLER par exemple.

- d'autre part, les anomalies rénales fonctionnelles ou organiques observées dans l'insuffisance cardiaque aiguë avec insuffisance circulatoire et qui se rapprochent du rein dit "de choc".

Les troubles de la fonction rénale observées dans l'insuffisance cardiaque chronique sont dominés par la rétention sodée et la baisse du pouvoir de dilution des urines. Ces deux anomalies sont au premier plan et seront les seules envisagées ici.

La protéinurie fréquente et modérée, l'élévation modeste de l'urée sanguine et de la créatininémie n'ont généralement aucune signification pronostique et ne posent que peu de problèmes pratiques.

Ces anomalies sont fonctionnelles, comme le prouvent :

- d'une part, leur complète régression lorsque les désordres hémodynamiques responsables sont parfaitement corrigés, ce qui se voit couramment avec les procédés chirurgicaux actuels ;

- d'autre part, l'absence d'anomalies organiques à l'examen anatomique des reins, lorsque ne s'y associe aucune autre pathologie

(hypokaliémie, état de choc, diurèse osmotique ...) : les reins sont habituellement légèrement augmentés de volume, de teinte violacée, leur capsule se détache facilement ; en microscopie optique, les floculus sont dilatés, les capillaires sont turgescents, il existe un oedème interstitiel (27, 59, 73).

Avant d'étudier séparément le mécanisme de la rétention sodée et du défaut de dilution générateur de rétention hydrique, il convient de préciser quelles sont les perturbations hémodynamiques observées au niveau du rein dans l'insuffisance cardiaque chronique.

=====

II. - L'HEMODYNAMIQUE RENALE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE.

A. Hémodynamique rénale globale.

Les différents travaux portant sur l'hémodynamique rénale globale dans l'insuffisance cardiaque chronique humaine ont donné des résultats assez concordants.

1 - Le flux sanguin rénal, calculé à partir de la clearance du P.A.H. et de l'hématocrite, est nettement et précocement abaissé (8, 9, 63, 67, 71, 88, 99, 102, 124). (Cette méthode de mesure est valide, car il a été vérifié que l'extraction du P.A.H. était normale (63, 99).

La clearance du P.A.H. n'atteint que la moitié ou même le tiers des valeurs normales. La baisse du flux sanguin rénal est proportionnellement plus importante que la baisse du débit cardiaque (71, 99) et elle est observée aussi dans les insuffisances cardiaques à débit cardiaque normal ou élevé, du moins chez le chien (46).

Cependant, quelques cas de rétention sodée avec flux sanguin rénal normal ont été rapportés dans des valvulopathies expérimentales chez le chien (8).

2 - La filtration glomérulaire est très habituellement abaissée (8, 63, 67, 71, 99, 102, 130), mais proportionnellement moins que ne l'est le flux sanguin rénal. Il en résulte une augmentation de la fraction de filtration (filtration glomérulaire / flux plasmatique rénal).

La baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire n'est pas corrélée aux variations de la pression artérielle systémique, et de la pression artérielle pulmonaire, de la pression capillaire pulmonaire et de la pression veineuse périphérique (71).

3 - La pression veineuse rénale est augmentée au même titre que la pression veineuse périphérique dans les atteintes du coeur droit (98).

B. Redistribution du flux sanguin rénal.

L'irrigation du rein n'est pas homogène, comme l'ont montré les travaux de THORBURN et coll. (127 bis).

Ces auteurs, en étudiant la courbe de décroissance de la radio-activité rénale mesurée par comptage externe après injection de gaz rare (krypton 85), en ont déduit qu'il existait au niveau du parenchyme rénal 3 zones ayant un flux sanguin différent. La confrontation de ces données avec le résultat d'autoradiographies faites dans des délais brefs après l'injection de l'isotope, a permis de préciser la topographie de ces 3 zones :

- . la première, ayant le débit le plus élevé (4 à 5 ml/g/mn) correspond au cortex,
- . la deuxième, à débit plus bas (1,2 à 1,5 ml/g/mn) correspond à la médullaire externe,
- . la troisième, à faible débit (0,12 à 0,20 ml/g/mn) correspond à la médullaire interne.

Dans l'insuffisance cardiaque expérimentale du chien, BARGER a trouvé une modification de cette répartition, caractérisée essentiellement par une baisse de l'irrigation de la partie externe du cortex dont le flux devient voisin de celui de la médullaire externe (9).

Telles sont les modifications hémodynamiques habituellement observées dans l'insuffisance cardiaque chronique. Nous en discuterons ultérieurement le mécanisme.

=====

III. - PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA RETENTION SODÉE.

La rétention sodée est la conséquence la plus fréquente et la plus importante de l'atteinte rénale observée dans l'insuffisance cardiaque. Elle se traduit par :

- . une baisse de la diurèse et surtout de la natriurèse,
- . une prise de poids et des oedèmes, traduisant une inflation du secteur liquidien extra-cellulaire,
- . une augmentation importante du sodium échangeable 24e heure aux études isotopiques (20, 103).

Nous allons voir successivement les différentes hypothèses qui ont tenté d'expliquer cette rétention sodée, en prenant comme fil conducteur le devenir du sodium au long du néphron.

Une diminution de l'excrétion rénale du sodium peut être liée :

- . soit à une diminution du sodium filtré,
- . soit à une augmentation de la quantité réabsorbée.

A. La diminution de la filtration glomérulaire.

Ce fut la première hypothèse envisagée quand il fut acquis par la méthode des clearances que la filtration glomérulaire était habituellement abaissée dans l'insuffisance cardiaque chronique (99).

Les partisans de cette hypothèse admettaient que la filtration glomérulaire étant diminuée et la réabsorption tubulaire du sodium non modifiée, il en résultait par conséquent une baisse de l'excrétion sodée.

Cependant, un certain nombre de faits viennent s'inscrire contre le rôle prédominant de la baisse du sodium filtré.

- . Il a été décrit certains cas d'insuffisance cardiaque donnant lieu à une rétention sodée alors que la filtration glomérulaire était normale (5, 6, 123).

. Certains insuffisants cardiaques chroniques ont une filtration glomérulaire diminuée tout en conservant une excrétion sodée normale (47).

. Lors du traitement médical de l'insuffisance cardiaque (sans recourir aux diurétiques), il a été observé une normalisation du bilan sodé sans modifications notables de la filtration glomérulaire (88).

. A l'état normal, il existe une modification de la réabsorption tubulaire proximale d'eau et de sodium en fonction de la filtration glomérulaire. Ce fait a été confirmé chez l'animal par la technique des microponctions du tube proximal et a été dénommé balance glomérulo-tubulaire (112). A une variation donnée de la filtration glomérulaire correspond une variation pour les uns proportionnelle, en tout cas de même sens, de la réabsorption tubulaire proximale. Par conséquent, si la baisse de la filtration glomérulaire était le seul facteur en cause, il devrait s'y associer une baisse de la réabsorption tubulaire du sodium, avec, comme conséquence, une excrétion sodée moins abaissée que ne le voudrait la baisse de la filtration. Ceci ne se vérifie pas dans l'insuffisance cardiaque expérimentale.

B. L'augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium.

Cette hypothèse, la plus récente, résulte des acquisitions obtenues au cours des dernières années sur la réabsorption tubulaire proximale du sodium, principalement grâce aux microponctions.

Pour la clarté de l'exposé, nous envisagerons successivement les facteurs actuellement incriminés dans la réabsorption tubulaire proximale du sodium chez le sujet normal, puis leurs modifications éventuelles dans l'insuffisance cardiaque.

1. Les facteurs de la réabsorption tubulaire proximale du sodium.

Il était connu depuis longtemps que l'injection de sérum salé entraînait rapidement l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse

Jusqu'en 1961, on pensait que cette augmentation de la natriurèse était due à une augmentation de la filtration glomérulaire ou à une diminution de la réabsorption tubulaire distale (par diminution de la sécrétion d'aldostérone), les deux facteurs alors connus de la régulation de l'excrétion sodée.

En 1961, DE WARDENER et coll. viennent infirmer cette conception : ils observent chez le chien une augmentation de la natriurèse après perfusion salée en dépit d'une diminution de la filtration glomérulaire (ballonnet dans l'aorte thoracique) et d'une réabsorption tubulaire distale stimulée au maximum (injection de 9-alpha-fluorohydrocortisone). Ils invoquent donc l'existence d'un autre facteur, appelé plus tard 3e facteur, pour expliquer ce résultat (53).

Cette découverte a été le point de départ de nombreux travaux au cours de la dernière décade.

Il a d'abord été précisé, grâce aux microponctions, que, sous perfusion salée, la réabsorption sodée diminuait dans le tube proximal, plus que n'augmentait l'excrétion sodée (54). Il en a donc été déduit que le 3e facteur agissait au niveau du tube proximal.

La nature du 3e facteur a été et est toujours l'objet de vives discussions entre les partisans de la théorie humorale et ceux de la théorie physique.

Un certain nombre d'auteurs ont évoqué la nature hormonale du 3e facteur sur le résultat d'expériences de circulation croisée, à vrai dire assez discrodantes (53, 77). Certains ont même signalé avoir isolé du plasma d'animaux soumis à une expansion extra-cellulaire par perfusion salée, une substance qui augmenterait la natriurèse d'animaux non soumis à une charge sodée (35, 95). En fait, ces résultats n'ont pas été confirmés et l'existence de cette hormone natriurétique ne peut être actuellement considérée comme prouvée (139).

. D'autres auteurs expliquent par des modifications physiques intrarénales l'augmentation de la natriurèse consécutive à une expansion du secteur extra-cellulaire (96).

Cette théorie repose sur un certain nombre d'expériences.

- L'injection dans une artère rénale d'un vaso-dilatateur augmente la natriurèse du rein homolatéral, celle-ci étant encore augmentée lorsqu'au vaso-dilatateur est associé un produit hypertenseur (57). Cette injection de vaso-dilatateur est supposée diminuer la vaso-constriction des artérioles glomérulaires afférentes et surtout efférente et par conséquent augmenter la pression hydrostatique dans le capillaire péritubulaire proximal, ce dernier faisant suite immédiatement aux vaisseaux glomérulaires ; cette pression étant encore plus élevée en cas d'augmentation de la pression artérielle systémique.

- La perfusion de solutions d'albumine plus ou moins concentrées dans la circulation générale ou directement dans le capillaire péritubulaire (136) a permis de constater que la réabsorption tubulaire proximale du sodium était d'autant plus élevée que la pression oncotique était plus haute dans le capillaire péritubulaire.

Ainsi, la pression hydrostatique et la pression oncotique du capillaire péritubulaire semblent jouer un rôle prédominant dans la régulation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium.

LEWY et WINDHAGER ont proposé l'explication suivante (92). Le sodium de la lumière tubulaire entre passivement dans la cellule tubulaire du fait d'un gradient électro-chimique. De là, il est chassé activement dans l'interstitium rénal par un phénomène actif (pompe à sodium). Les mouvements d'eau et de sodium entre l'interstitium et le capillaire péritubulaire proximal dépendent de la pression hydrostatique et de la pression oncotique dans ce capillaire. Si la

pression hydrostatique baisse et si la pression oncotique s'élève, le passage dans le capillaire est facilité. Si, par contre, la pression hydrostatique s'élève et si la pression oncotique baisse, l'eau et le sodium ont tendance à rester dans l'interstitium, d'où ils pourraient revenir dans la cellule tubulaire ou dans la lumière tubulaire par des canaux intercellulaires. Du fait de ce passage rétrograde, le mouvement net de sodium, donc la réabsorption tubulaire proximale, serait diminué.

Actuellement, il semble que ces facteurs physiques intrarénaux soient de première importance dans la régulation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium (132).

2. La réabsorption tubulaire proximale dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Il n'existe actuellement que des arguments indirects pour soutenir l'hypothèse que la réabsorption tubulaire proximale du sodium est augmentée dans l'insuffisance cardiaque.

. Les modifications de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire distale du sodium, nous le verrons, ne peuvent expliquer tous les cas de rétention sodée observés au cours de l'insuffisance cardiaque.

. Chez le chien, la constriction de la veine cave inférieure thoracique (état simulant une insuffisance cardiaque droite) empêche l'augmentation de la natriurèse consécutive à une charge sodée (84). Les études par microponctions ont montré que ceci était dû à une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale (35).

Bien que ces arguments ne soient qu'indirects, il est actuellement admis que la réabsorption tubulaire proximale est augmentée dans l'insuffisance cardiaque.

A part un travail de KRUCK et coll. (83) qui signale avoir trouvé un facteur natriurétique dans l'urine de sujets normaux ayant subi une charge sodée, facteur absent de l'urine des insuffisants cardiaques dans les mêmes conditions, il n'existe aucun argument pour attribuer cette augmentation de la réabsorption à un déficit de l'hypothétique hormone natriurétique, mécanisme suggéré par DAVIS et coll. (45).

Par contre, il existe des arguments plus solides en faveur de l'intervention des facteurs physiques intra-rénaux.

. Comme nous l'avons vu, la fraction de filtration est augmentée dans l'insuffisance cardiaque. Ce qui signifie que, pour une même quantité de plasma parvenant au glomérule, plus d'ultra-filtrat plasmatique passera dans l'espace urinaire, et donc que la concentration de protéines restant dans la lumière vasculaire sera augmentée.

L'augmentation de la fraction de filtration a donc comme conséquence d'augmenter la pression oncotique dans le capillaire péritubulaire.

. L'augmentation des résistances intra-rénales a peut-être comme autre effet de diminuer la pression hydrostatique du capillaire péritubulaire.

. L'injection d'un vaso-dilatateur (acétylcholine) seul ou associé à un produit hypertenseur (noradrénaline ou angiotensine) chez le chien ayant une constriction aiguë ou chronique de la veine cave inférieure thoracique diminue ou même inhibe la rétention sodée habituellement constante (59 bis). Ces modifications des pressions hydrostatique et oncotique dans le capillaire péritubulaire semblent la conséquence de l'augmentation des résistances intra-rénales observée dans l'insuffisance cardiaque chronique.

- Les résistances intra-rénales sont augmentées dans l'insuffisance cardiaque, comme en témoigne la baisse importante du flux sanguin rénal sans que le gradient de pression intra-rénal (pression artérielle rénale moins pression veineuse rénale) soit nettement diminué. Ces résistances sont même plus augmentées que ne le sont celles du reste de l'organisme puisque le flux sanguin rénal est nettement plus abaissé en proportion que ne l'est le débit cardiaque.

- Le siège de l'augmentation des résistances semble être essentiellement l'artériole glomérulaire efférente puisque la fraction de filtration est augmentée.

Ces modifications de résistances intra-rénales semblent dues essentiellement aux modifications du tonus sympathique (7, 8).

Le rôle du système nerveux sympathique sur l'excrétion sodée a été mis en évidence chez l'animal normal par les expériences de dénervation rénale unilatérale qui entraînent une augmentation du débit sodé urinaire de ce même côté (23, 127). De plus, les sujets non cardiaques ayant une insuffisance du système nerveux autonome traduite par une hypotension orthostatique spontanée, éliminent plus vite que les autres sujets une charge sodée (134). Chez les sujets et les animaux en insuffisance cardiaque, l'administration de ganglioplégiques ou d'agents alpha-bloquants augmente le flux sanguin rénal (7, 29, 30) et l'excrétion sodée (7).

Cependant le rôle du système nerveux n'est pas exclusif car, après dénervation rénale (19, 45) ou rachianesthésie (101), le flux sanguin rénal peut encore être abaissé dans l'insuffisance cardiaque chronique, et la rétention sodée peut persister après dénervation ou destruction des récepteurs vasculaires (32).

Les catécholamines peuvent également intervenir dans cette augmentation des résistances intra-rénales, leur excrétion urinaire ayant été trouvée augmentée dans l'insuffisance cardiaque (34).

L'action du système nerveux ~~sympathique~~ et des catécholamines sur la rétention sodée peut s'expliquer par des modifications physiques intra-rénales. De plus, les catécholamines pourraient agir directement sur la réabsorption tubulaire du sodium par modification des processus de transfert du sodium (14, 66). Enfin, le système nerveux sympathique et les catécholamines pourraient stimuler le système rénine-angiotensine et, par là, intervenir dans l'élévation des résistances et dans l'hyperaldostéronisme secondaire.

Tels sont les arguments, certes indirects, mais cependant de poids qui permettent d'évoquer l'augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium et son mécanisme.

C. L'augmentation de la réabsorption tubulaire distale du sodium.

Elle semble liée essentiellement à l'existence d'un hyperaldostéronisme. En 1950, DEMING et LUETSCHER (50) isolaient des urines un facteur provoquant une baisse de la natriurèse. En 1954, SIMPSON et coll. (122) identifiaient ce facteur, dénommé aldostérone.

Depuis lors, de nombreux travaux, assez souvent contradictoires, allaient s'efforcer de préciser le rôle de l'aldostérone dans la rétention sodée de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, pour certains, l'excrétion urinaire de l'aldostérone ou de ses métabolites est augmentée dans l'insuffisance cardiaque spontanée humaine (41, 89, 93, 104) ou animale (22) et dans l'insuffisance cardiaque expérimentale (12, 32, 43). Pour d'autres, ceci est inconstant (38, 118, 129, 137).

De même, les dosages de l'aldostéronémie ne sont pas tous concordants bien qu'ils soient le plus souvent augmentés (12, 32, 42, 46, 61, 93, 140).

De cet ensemble de travaux, on peut conclure que le taux d'aldostérone dans les urines et le plasma est le plus souvent, bien qu'inconstamment augmenté dans l'insuffisance cardiaque.

Le rôle du traitement dans l'hyperaldostéronisme est d'ailleurs à discuter puisque, si certains l'ont vu disparaître sous traitement (61), d'autres ont signalé son apparition à l'occasion d'un traitement diurétique (38, 69, 82). Trois éléments peuvent être à l'origine de l'hyperaldostéronémie :

- . une augmentation de la sécrétion par la cortico-surrénale,
- . une diminution du catabolisme hépatique,
- . une modification des volumes de distribution de l'aldostérone.

- Augmentation de la sécrétion.

Elle a pu être affirmée dans certains cas par dosage dans le sang veineux surrénalien (32, 42, 46). Mais cette augmentation semble inconsistante (56, 85). Quoiqu'il en soit, les mécanismes à l'origine de cette hypersecrétion ne sont pas bien connus.

Le rôle d'une stimulation hypophysaire par l'intermédiaire notamment de l'A.C.T.H. semble mineur (32, 43).

Les modifications du volume circulant dit efficace (10, 11) agissant par voie nerveuse réflexe et notamment à partir des barorécepteurs carotidiens, ont été incriminées par de nombreux auteurs. Mais CARPENTER et coll. (32) ont mis en évidence un hyperaldostéronisme chez le chien insuffisant cardiaque après dénervation carotidienne et aortique. De plus, un hyperaldostéronisme a été retrouvé au cours d'insuffisances cardiaques à débit cardiaque élevé (46). Le rôle des barorécepteurs reste donc controversé.

La stimulation par le système rénine-angiotensine apparaît hautement probable. Les taux de rénine ou d'angiotensine plasmatique ont été souvent trouvés élevés dans l'insuffisance cardiaque (43, 48, 49, 61, 70, 79, 97) et l'on connaît le rôle stimulant sur la sécrétion d'aldostérone du système rénine-angiotensine, tant dans des conditions normales (105) que dans l'insuffisance cardiaque (44).

Le mécanisme de cette hypersecrétion rénale de rénine est lui aussi disputé. La baisse du volume circulant efficace semble jouer un rôle important.

- Modification des volumes de distribution.

Enfin, il semble que les volumes de distribution de l'aldostérone soient modifiés dans l'insuffisance cardiaque ainsi que les cinétiques de transfert de l'hormone entre ces différents volumes (33), cet élément contribuant encore à l'augmentation du taux d'aldostérone dans le plasma.

De toute façon, quel que soit son mécanisme, l'hyperaldostéronisme ne peut expliquer à lui seul la rétention sodée de l'insuffisance cardiaque chronique. Ceci repose sur plusieurs arguments.

. Le sujet normal réagit à une hypersecrétion endogène ou à un apport exogène d'aldostérone par un échappement, c'est-à-dire qu'en quelques jours le bilan sodé quotidien se normalise (les sorties de sodium égalent les entrées (1, 36, 113). Les causes exactes de cet échappement du rein normal sont mal connues. L'équilibration du bilan sodé ne semble pas dû à des variations de la filtration glomérulaire (47) ni, comme cela avait été suggéré (64) à une variation de la rénine plasmatique (77). Peut-être l'expansion extra-cellulaire créée par la rétention sodée entraîne-t-elle chez le sujet normal une diminution de la réabsorption tubulaire proximale par le mécanisme déjà envisagé.

Or, chez le sujet en insuffisance cardiaque, ce fait ne se produit pas et, expérimentalement, l'injection d'aldostérone dans l'artère rénale ne provoque pas de rétention sodée chez le chien normal, mais en provoque une chez le chien en insuffisance cardiaque (7). Ces faits suggèrent l'intervention d'un mécanisme associé.

. De plus, chez le chien adrénalectomisé, les doses de minéralocorticoïdes (DOCA) nécessaires à l'équilibration du bilan sodé sont nettement plus faibles chez l'animal ayant une constriction cave que chez l'animal normal (40).

Enfin, l'hyperaldostéronisme peut ne pas s'accompagner de kaliurèse importante (15), ce qui suggère une diminution des échanges cationiques au niveau du tube distal, conséquence possible d'une réabsorption considérable du sodium dans le tube proximal. Dans ce cas, l'hyperaldostéronisme, bien que présent, ne participerait que peu à la genèse de la rétention sodée.

En conclusion, il semble que l'hyperaldostéronisme soit fréquent mais inconstant au cours de l'insuffisance cardiaque, et qu'à lui seul il ne puisse expliquer la rétention sodée.

Pour certains, l'hormone antidiurétique pourrait intervenir dans la rétention sodée (16), mais le rôle de l'H.A.D. sur le métabolisme sodé est encore trop imparfaitement connu pour juger de la validité de cette hypothèse.

Tels sont les différents facteurs qui, à l'échelon du néphron, peuvent intervenir dans la rétention sodée.

Mais il existe en fait deux catégories de néphrons, les néphrons sous-corticaux à anse de HENLE courte, de loin les plus abondants, et les néphrons juxta-médullaires, à anse de HENLE longue, plongeant profondément dans la médullaire. Or, différents auteurs ont

démontré une redistribution de la filtration glomérulaire entre ces deux catégories de néphrons en fonction de l'apport sodé (72,117).

De plus, comme nous l'avons vu, BARGER et coll. (9) ont trouvé une modification de la répartition du flux sanguin rénal dans l'insuffisance cardiaque (diminution de l'irrigation de la corticale externe).

Si bien qu'une autre hypothèse a été proposée (9) : il existerait dans l'insuffisance cardiaque une redistribution de la filtration glomérulaire vers les néphrons juxta-médullaires qui réabsorberaient plus de sodium que les sous-corticaux. Mais il n'est pas prouvé, d'une part que la redistribution du flux sanguin rénal s'accompagne d'une redistribution parallèle de la filtration glomérulaire, d'autre part que les néphrons longs réabsorbent effectivement plus de sodium que les néphrons courts.

Dans cette redistribution pourraient intervenir les récepteurs carotidiens puisque la stimulation du sinus carotidien provoque chez le chien normal une redistribution du flux sanguin rénal (III).

Au terme de cette discussion sur le mécanisme de la rétention sodée dans l'insuffisance cardiaque, il convient de discuter le rôle de l'élévation de la pression veineuse rénale.

La responsabilité de l'élévation de la pression veineuse a été suggérée par le fait que de nombreux cardiaques ont une pression veineuse périphérique élevée et que les constriction de la veine cave inférieure entraînent généralement une rétention sodée.

En fait, les bouleversements hémodynamiques entraînés par cette manoeuvre sont assez complexes et ne permettent pas de juger réellement du rôle de l'augmentation de la pression veineuse.

Les résultats de l'élévation isolée de la pression veineuse rénale sont plus discordants, puisque si BRADLEY et coll. (25), BLAKE et coll. (21), SELKURT et coll. (121) ont noté une rétention sodée, indépendante de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal, par contre LEWY et WINDHAGER (92) n'ont observé chez le rat aucune variation de la natriurèse après occlusion partielle de la veine rénale.

Deux faits viennent s'inscrire contre le rôle important de l'élévation de la pression veineuse dans la rétention sodée de l'insuffisance cardiaque.

. LENE GRE et HIMBERT (88) ont noté que la rétention sodée précédait l'élévation de la pression veineuse chez les sujets en insuffisance cardiaque.

. CARPENTER et coll. (31 bis) ont constaté une baisse de la natriurèse avec rétention sodée chez le chien uninephrectomisé ayant une constriction de la veine cave inférieure thoracique et dont le rein restant avait été transplanté au cou.

Il semble donc que l'élévation de la pression veineuse ne soit une condition ni nécessaire ni suffisante à l'apparition de la rétention sodée dans l'insuffisance cardiaque.

En conclusion, de nombreuses hypothèses ont été invoquées pour expliquer la rétention sodée de l'insuffisance cardiaque. Aucune ne semble suffisante pour expliquer à elle seule la rétention. Il est vraisemblable que les différents facteurs incriminés sont associés, leur importance respective pouvant varier selon le type de l'insuffisance cardiaque.

IV - PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA RETENTION HYDRIQUE.

La rétention rénale d'eau est, chez le cardiaque, le deuxième grand trouble hydro-électrolytique constaté.

Elle se traduit par une prise de poids et l'excrétion d'urines concentrées, d'osmolarité supérieure à celle du plasma.

Elle a été démontrée par la mesure isotopique de l'eau totale corporelle (20, 103).

Le plus souvent, inflation hydrique et sodée sont équivalentes, de telle sorte que l'osmolarité de l'organisme reste normale. Mais parfois, la rétention d'eau est plus importante que celle du sodium, ou plus exactement que celle d'osmoles : une hypo-osmolarité des liquides corporels avec syndrome biologique de dilution en est alors la conséquence.

A la suite des travaux d'EDELMAN et coll. (58), il est maintenant admis que la natrémie est un reflet de l'osmolarité globale des liquides corporels. Plus exactement, elle dépend du rapport capital osmotique / capital hydrique de l'organisme.

L'hyponatrémie peut donc résulter d'une fuite osmotique et en particulier d'une fuite sodée plus importante que la perte d'eau. A l'inverse, elle peut être due à une rétention d'eau prédominant sur la rétention osmotique. Dans cette dernière éventualité, l'hyponatrémie survient alors que le capital sodé est normal ou augmenté (74, 75, 76, 87, 90).

Dans l'immense majorité des cas, l'hyponatrémie observée dans l'insuffisance cardiaque relève de ce dernier mécanisme : rétention d'eau supérieure à la rétention sodée (103, 107, 135).

Généralement, lors de l'induction d'une hyponatrémie par rétention hydrique, une natriurèse importante apparaît, mais celle-ci

disparaît lors de l'obtention d'un nouvel état d'équilibre en hyponatrémie (13, 74, 76, 90).

Chez le cardiaque, comme nous l'avons vu, la natriurèse reste basse même en présence d'une inflation hydrique : ceci peut être lié ou à l'obtention d'un état d'équilibre, ou à d'autres facteurs hémodynamiques ou endocriniens, en particulier à l'hyperaldostéronisme (13).

Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette rétention hydrique :

- l'une humorale, la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique,
- l'autre physique, la diminution de la charge sodée parvenant au site de dilution.

Nous envisagerons successivement ces deux hypothèses.

A. - L'hypersecrétion d'hormone antidiurétique.

C'est naturellement vers une sécrétion d'hormone antidiurétique accrue de façon pathologique que les recherches se sont portées.

Dans cette hypothèse, l'insuffisance cardiaque en hyponatrémie ferait partie des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (13). Les arguments en faveur d'une hypersecrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sont de plusieurs ordres :

. Comme nous l'avons vu, l'administration à l'animal ou à l'homme de charge aqueuse chronique associée à de petites doses de pitressine crée un tableau identique à celui de l'insuffisance cardiaque hyponatrémique, à l'hypernatriurèse près, constatée seulement lors de l'induction de l'hyponatrémie (74, 76, 86, 90).

La possibilité de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est actuellement établie dans de nombreuses autres circonstances

que l'insuffisance cardiaque (13). Cette hypothèse paraît donc plausible. Malheureusement, les arguments directs pour l'affirmer manquent ou sont contradictoires en raison de l'absence d'une possibilité de dosage suffisamment sensible et non discutable de l'hormone antidiurétique.

. On a tenté de tirer des arguments indirects de l'effet de l'alcool sur la diurèse. On sait que ce produit inhibe la libération de l'hormone antidiurétique à partir de la post-hypophyse et provoque par là l'émission d'urines hypotoniques.

L'induction d'une diurèse aqueuse par l'alcool chez le cardiaque en hyponatrémie impliquerait donc un rôle de l'hormone antidiurétique dans l'antidiurèse inappropriée de ces malades. Les résultats de ces expériences sont toutefois contradictoires : les uns étant positifs (106), les autres négatifs (84).

. Les tentatives de dosage biologique de l'hormone antidiurétique sur les urines ou le plasma des sujets en insuffisance cardiaque avec hyponatrémie ont également donné des résultats contradictoires, positifs pour les uns (17, 55), négatifs pour d'autres (110).

Il apparaît en fait que ce problème ne sera résolu que lorsqu'un dosage précis et sensible, tel qu'un dosage radio-immunologique, sera disponible pour l'hormone antidiurétique.

De toute façon, si une hypersecrétion d'hormone antidiurétique existe dans l'insuffisance cardiaque, le mécanisme de son déclenchement apparaît mystérieux. Le cardiaque hyponatrémique réunit en effet les deux conditions inhibant la sécrétion d'hormone antidiurétique : l'inflation hydrique et l'hypo-osmolarité. Il est à présent certain que l'oreillette gauche est le siège de volorécepteurs. La distension de ceux-ci (par une augmentation de pression dans l'oreillette gauche) inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique (4, 60, 78, 142). Ce mécanisme de volorégulation semble prédominer sur celui d'osmorégulation (142). Or la très grande

majorité des insuffisances cardiaques s'accompagne d'une hyperpression dans l'oreillette gauche, et une hyponatrémie de dilution peut se développer chez les mitraux.

Les réflexes normaux de contrôle volémique à partir de l'oreillette gauche ou de la volémie thoracique ou de contrôle osmotique étant exclus, il faut ou imaginer un réajustement pathologique de ces systèmes, ce qui est difficilement démontrable, ou invoquer d'autres réflexes.

Ainsi, pour l'hormone antidiurétique comme pour l'aldostérone, un réflexe à point de départ artériel et cheminant par le nerf vague, pourrait entrer en jeu (62, 109).

Récemment enfin a été mis en évidence le rôle du système rénine-angiotensine sur la sécrétion d'hormone antidiurétique (24). Un tel mécanisme pourrait théoriquement intervenir dans l'insuffisance cardiaque.

B. - Les facteurs physiques intra-rénaux.

L'hypothèse d'une hyponatrémie de dilution se développant chez le cardiaque indépendamment de la présence ou non d'hormone antidiurétique circulante repose sur le fait que, dans certaines circonstances, le rein devient incapable d'émettre des urines diluées, même en l'absence complète de cette hormone.

La preuve expérimentale de ce fait fut apportée par BERLINER et DAVIDSON en 1957 (18). Etudiant séparément les urines de deux reins d'un même animal placé en diurèse aqueuse, ces auteurs montrèrent que la réduction importante de la filtration glomérulaire d'un côté (par constriction de l'artère rénale) provoquait la formation d'urines hypertoniques par le rein homolatéral, le rein controlatéral émettant toujours des urines hypotoniques, témoins de l'absence d'hormone antidiurétique circulante.

En 1957 également, KLEEMAN et coll. (81) aboutirent à des résultats allant dans le même sens : chez l'homme en diabète insipide, une réduction de la filtration glomérulaire, obtenue par la mise à 45° de sujets sous hexaméthonium, provoque la formation d'urines hypertoniques.

Le mécanisme invoqué pour expliquer ces résultats était le suivant : la réduction de la filtration glomérulaire réduit considérablement la quantité d'eau et de sodium arrivant à la branche ascendante de l'anse de HENLE, site des mécanismes actifs de concentration-dilution de l'urine. Ainsi il n'est délivré au tube distal puis collecteur qu'un volume très réduit de fluide tubulaire hypotonique. Il suffit alors de la réabsorption passive d'une minime quantité d'eau à travers la paroi du tube collecteur, ce qui est possible même en l'absence d'hormone antidiurétique, cette paroi n'étant jamais totalement imperméable à l'eau, pour aboutir à la formation d'urines hypertoniques.

En 1964, les travaux de BELL, SCHEDL et BARTTER (15), effectués sur l'homme en insuffisance cardiaque hyponatrémique, apportèrent des arguments indirects tendant à montrer qu'un tel mécanisme était bien impliqué en pathologie humaine.

Ils démontrèrent en effet que chez ces malades, la perfusion de mannitol aboutissait à deux conséquences nettes : l'augmentation de la kaliurèse et de la clearance de l'eau libre.

L'interprétation de ces faits paraissait simple : le mannitol permet au sodium d'atteindre le site de dilution de l'anse de HENLE (d'où formation d'eau libre et positivation de la clearance de l'eau libre), puis le site distal d'échange sodium-potassium (d'où l'augmentation de la kaliurèse).

Ce schéma séduisant fut encore renforcé quand CIRKSENA et coll. (35) montrèrent que la constriction de la veine cave inférieure thoracique augmentait la réabsorption tubulaire proximale du sodium, diminuant ainsi le sodium arrivant à l'anse de HENLE

Cette explication physio-pathologique de la rétention hydrique chez le cardiaque, pour satisfaisante qu'elle paraisse, ne doit pas cependant être acceptée sans réserves. Plusieurs éléments expérimentaux et théoriques s'inscrivent en effet malaisément dans ce schéma.

Bien qu'on parle d'un site de concentration et d'un site de dilution plus ou moins séparés dans l'anse de HENLE, il reste que l'eau libre sortant de l'anse étant le résultat d'une réabsorption équivalente de sodium dans la médullaire (l'eau restant dans le tubule), le "bilan" d'eau libre formé doit être équivalent au "bilan" de sodium accumulé dans la médullaire. Lors de la réduction extrême d'apport sodé à la branche ascendante, le défaut de dilution devrait donc s'accompagner d'un certain défaut de concentration, le sodium réabsorbé dans l'anse étant destiné à constituer le gradient osmotique cortico-médullaire. Ce n'est pas ce que l'on constate dans l'insuffisance cardiaque.

De plus, SEELY et DIRKS ont montré que l'effet du mannitol sur la réabsorption sodée tubulaire semblait jouer surtout au niveau de l'anse de HENLE (120). Dans ces conditions, l'administration de mannitol devrait être susceptible d'annuler, mais non de positiver, la clearance de l'eau libre.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu, la constriction cave thoracique augmente la réabsorption sodée dans le tubule proximal. Les expériences à ce propos ont cependant été réalisés sous charge en

sodium, en "diurèse saline" et l'on ne possède pas de données chez l'animal dit "non diurétique" ou en "antidiurèse". Ainsi l'importance de la réduction de l'apport sodé à la fin du tubule proximal ne nous est pas directement connue. Or, DE ROUFFIGNAC et MOREL (115) ont montré que le contre-courant médullaire est essentiellement un contre-courant de solute de la branche ascendante vers la branche descendante et non un contre-courant d'eau et, qu'en conséquence, le débit à la sortie de l'anse de HENLE, donc le débit du tube distal, est approximativement égal au débit à la fin du tube proximal. Il importerait donc de connaître effectivement le débit à la fin du tube proximal, en l'absence de charge sodée importante, pour apprécier les conditions exactes dans lesquelles, en l'absence d'hormone anti-diurétique, une urine hypertonique est susceptible de se constituer dans les tubes distal et collecteur en raison du faible débit du liquide tubulaire.

Enfin, les expériences de KALOYANIDES et coll. (80) apportent un argument contre l'hypothèse faisant de l'absence de sodium au "site de dilution" le responsable de la rétention hydrique. Ces auteurs ont en effet montré que si, chez les chiens ayant une constriction de la veine cave inférieure thoracique, il existe bien une augmentation de la réabsorption sodée proximale, cette réabsorption accrue intéresse aussi vraisemblablement l'anse de HENLE puisque la clearance de l'eau libre n'est pas diminuée chez ces animaux.

Ainsi, il apparaît difficile, actuellement, de préciser le mécanisme de la rétention d'eau au cours de l'insuffisance cardiaque. Il est certain que pour ce faire, il faudrait d'une part travailler dans des conditions expérimentales simulant le plus étroitement possible l'insuffisance cardiaque globale humaine et, d'autre part, bien préciser ce qui est difficile, les mouvements d'eau dans le tube distal et le tube collecteur dans ces conditions.

TRAVAIL EXPERIMENTAL

L'HEMODYNAMIQUE RENALE ET L'EXCRETION HYDRO-SODEE

DANS L'INSUFFISANCE AORTIQUE EXPERIMENTALE

DU LAPIN

I. INTRODUCTION.

Au cours de ce travail expérimental, nous avons voulu étudier le fonctionnement rénal dans un état qui simule le plus possible l'insuffisance cardiaque humaine.

Dans ce but, nous avons eu recours à l'insuffisance aortique expérimentale du lapin qui, parce qu'elle donne dans la majorité des cas une insuffisance cardiaque évoluant sur plusieurs mois, nous a paru relativement proche des affections génératrices d'insuffisance cardiaque observées en pathologie humaine.

L'étude rénale a porté sur les paramètres hémodynamiques et sur l'excrétion hydro-sodée.

Nous avons utilisé une diurèse au mannitol à faibles doses et une charge en eau de façon à voir s'il existait une relation entre l'excrétion sodée et l'excrétion hydrique.

En effet, nous avons vu que certaines hypothèses, pour expliquer les troubles de l'excrétion hydrique de l'insuffisance cardiaque chronique, incriminaient la baisse de la quantité de sodium parvenant à la partie distale du néphron où se produit normalement le processus de dilution des urines (15).

II. MATERIEL ET METHODES.

58 Lapins roux, mâles, pesant en moyenne $2,435 \pm 0,041$ kilos ont été utilisés pour cette étude.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL COMMUN (Figure 1)

Tous les animaux étaient soumis au même régime, étaient à jeun depuis la veille et avaient libre accès à l'eau.

1) La mise en place des cathéters et des sondes a été effectuée sous anesthésie générale au penthiobarbital sodique (Penthotal Abbott) : injection de 25 mg/kilo dans une veine de l'oreille.

Un cathéter en polythène n° 6 (Laboratoires Biotrol) était alors mis en place dans une artère carotide primitive. Ce cathéter permettait les prélèvements sanguins et l'enregistrement continu de la pression artérielle au manomètre Telco. Il était purgé avec du soluté salé isotonique hépariné.

Un autre cathéter en polythène n° 9 était placé dans la veine jugulaire interne opposée à la carotide cathétérisée. Par ce cathéter étaient perfusées les solutions contenant l'inuline, l'acide para-amino-hippurique (P.A.H.) et le mannitol. Une sonde vésicale à ballonnet était introduite par cathétérisme urétral. Après gonflement du ballonnet avec 2 ml d'eau, la sonde était tirée de façon à obtenir une étanchéité parfaite.

Lorsque l'animal devait être soumis à une charge en eau, une sonde gastrique (cathéter en polythène n° 9) était mise en place.

2) A la fin de cette préparation, les doses de charge d'inuline et de P.A.H. étaient injectées par le cathéter veineux, à la dose de 50 mg/kilo pour l'inuline et de 12 mg/kilo pour le P.A.H.

3) Débutait alors une perfusion continue au débit de 0,3 ml/minute (pompe Braun) d'une solution de mannitol isotonique à 5 %, contenant les doses d'entretien d'inuline et de P.A.H. : 1,02 mg/kilo pour l'inuline, et 0,47 mg/kilo pour le P.A.H.

4) La période expérimentale succédait à une période d'équilibration de 45 minutes suivant la dose de charge d'inuline et de P.A.H. Cette partie expérimentale a comporté plusieurs périodes consécutives de 30 minutes.

Sur les prélèvements artériels (3 ml) recueillis au milieu de chaque période, étaient dosés l'inuline, le P.A.H., le sodium et l'osmolarité plasmatique.

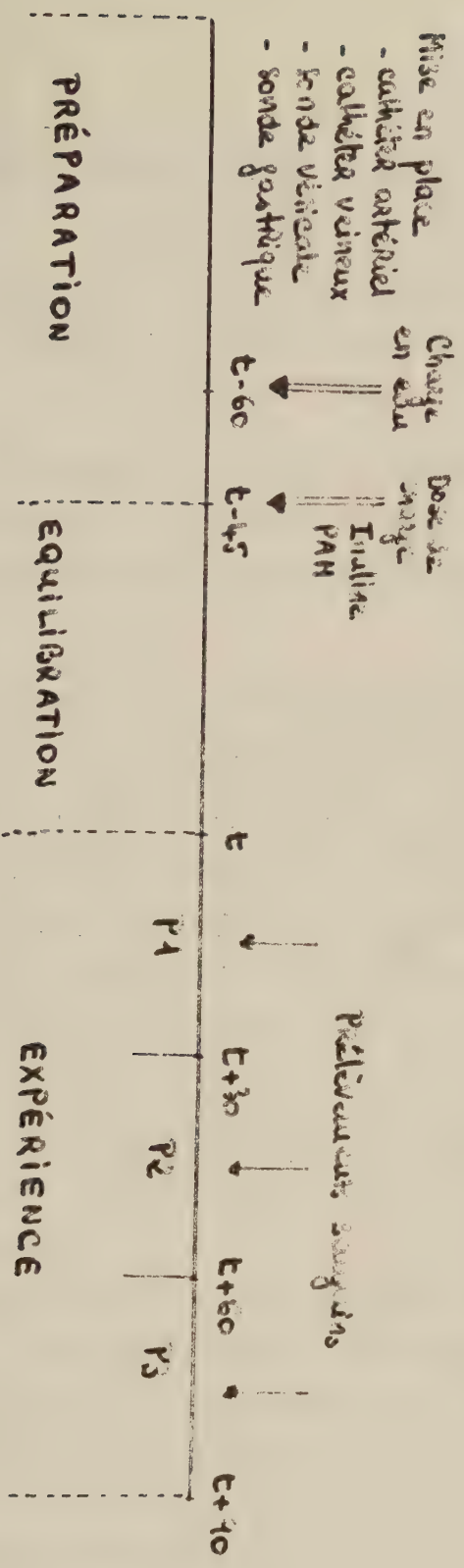
Pour compenser les pertes sanguines dues aux prélèvements, 3 ml de sang frais recueilli chez un autre animal au début de l'expérience et hépariné, étaient injectés dans la minute suivant chaque prélèvement artériel.

La plus grande partie des urines de la période était obtenue par écoulement passif dans une éprouvette. Un peu avant la fin de la période, une aiguille adaptée à une seringue et introduite dans l'extrémité de la sonde vésicale permettait d'obtenir par aspiration douce l'évacuation presque complète de la cavité vésicale. Une deuxième aspiration après injection de 3 ml d'air était réalisée à la fin de la période.

Sur les urines ainsi recueillies étaient également dosés l'inuline, le P.A.H., le sodium et l'osmolarité.

5) Les dosages de l'inuline furent faits selon la technique de HEYROUSKY (68), ceux du P.A.H. selon la technique de SMITH et coll. (125). Le sodium fut dosé au photomètre de flamme (Instrumentation Laboratory Inc., Boston) et l'osmolarité à l'osmomètre Acta.

Perfusion continue (Insuline + PAH + acétylcholine)



ANIMAUX ANESTHESIES ET NON ANESTHESIES

Les animaux furent divisés en 2 groupes selon qu'ils étaient anesthésiés ou éveillés au moment de la période expérimentale, ceci afin de juger de l'effet de l'anesthésie sur les différents paramètres étudiés.

1. Chez les animaux anesthésiés pendant toute la durée de l'expérience, des injections I. V. à la demande de penthiobarbital sodique étaient répétées de façon à maintenir une anesthésie légère jusqu'à la fin de l'expérience.

2. Chez les animaux dits "non anesthésiés" (N.A.) seule l'injection pendant la période de mise en place des cathéters était faite, permettant ainsi un réveil progressif pendant la phase d'équilibration. L'animal était ainsi éveillé pendant la phase expérimentale.

Une fois les cathéters et sondes mis en place, ces lapins étaient remis sur le ventre dans leur cage individuelle (40 x 26 x 23 cm), la tête du côté opposé à l'opérateur.

En fonction de la taille de l'animal, des planches en bois étaient placées contre les parois latérales de la cage de façon à en réduire la superficie pour que l'animal ne puisse se retourner mais puisse cependant se mouvoir.

Chez les lapins N.A., les cathéters sortaient à la face dorsale du cou après un trajet sous-cutané et passaient par la face supérieure de la cage. La sonde vésicale sortait par la face inférieure.

Bien qu'éveillés, les animaux ne manifestaient aucune agitation.

CHARGE HYDRIQUE.

Chez les animaux chargés en eau, la charge a été faite par voie gastrique, selon 2 modes différents suivant que les animaux étaient anesthésiés ou non anesthésiés.

1. Chez certains animaux anesthésiés, la charge a été fractionnée. Elle comprenait l'ingestion de 40 ml d'eau poussés à la seringue par la sonde gastrique en 2 minutes environ, pendant la phase de mise en place des cathéters, puis de 10 ml toutes les heures selon la même technique.

2. Chez les animaux non anesthésiés, la charge a été unique. Elle consistait en l'ingestion de 70 ml d'eau poussés à la seringue en 3 minutes environ, après la mise en place des cathéters vasculaires, soit environ 1 heure avant le début de la période expérimentale. Après cette charge, la sonde gastrique était retirée. Cette charge unique a également été faite chez certains animaux anesthésiés de façon à pouvoir comparer ses effets à ceux de la charge fractionnée.

Quel qu'ait été le mode de charge, il a toujours été bien toléré et, en particulier, n'a jamais provoqué de vomissements.

L'INSUFFISANCE AORTIQUE.

1. Elle fut créée par le procédé suivant. Après anesthésie au penthiobarbital sodique, un cathéter en polythène relié à un manomètre Telco était introduit dans l'artère carotide primitive gauche et poussé à contre-courant vers le coeur. Grâce au manomètre permettant un enregistrement continu des pressions, le siège aortique ou ventriculaire gauche de l'extrémité du cathéter pouvait être précisé. Par une série de mouvements aller et retour de l'extrémité du cathéter au niveau de l'orifice aortique, une ou plusieurs sigmoïdes aortiques étaient perforées, ce qui se traduisait par une impression de résistance vaincue au moment de la perforation valvulaire et par une baisse de la pression diastolique aortique. En moyenne, 3 perforations étaient réalisées chez le même animal.

2. Après la création de l'insuffisance aortique, les animaux ont été remis en cage et examinés régulièrement. L'expérience a été pratiquée soit lorsqu'existaient des signes d'insuffisance cardiaque (essoufflement, anorexie) soit, en leur absence, dans un délai compris entre 3 et 6 mois après la constitution de l'insuffisance aortique.

3. Lors de l'expérience, tous les lapins insuffisants aortiques étaient éveillés. Chez les animaux chargés en eau, la charge a donc été unique.

4. Tous les animaux ayant une insuffisance aortique ont été nécropsiés après l'expérience.

L'examen macroscopique comprenait le contrôle et la numération des perforations valvulaires, la recherche d'épanchements liquidiens, l'examen et la pesée des ventricules (après section des oreillettes et ablation de la graisse épicaudique), des poumons, du foie et des reins.

DIFFERENTS GROUPES.

Au total, selon que l'animal était ou non insuffisant aortique (par commodité, nous utiliserons le terme "cardiaques", ce qui ne préjuge pas de l'existence d'une insuffisance cardiaque), selon qu'il était ou non anesthésié, qu'il était ou non chargé en eau, et en fonction du mode de charge hydrique, nous avons individualisé 7 groupes :

- témoins anesthésiés non chargés = 10 animaux
- témoins anesthésiés avec charge unique = 6 animaux
- témoins anesthésiés avec charge fractionnée =
9 animaux

- témoins non anesthésiés non chargés = 5 animaux
- témoins non anesthésiés avec charge unique = 10 animaux
- cardiaques non anesthésiés non chargés = 9 animaux
- cardiaques non anesthésiés avec charge unique = 9 animaux.

ANALYSE STATISTIQUE.

Elle a été faite en utilisant le test F pour la comparaison de plusieurs moyennes, et le test de STUDENT, t, pour la comparaison entre 2 moyennes. Pour les résultats, sont exprimées la moyenne et l'erreur standard ($m \pm E.S.$).

III. RESULTATS.

Quel qu'ait été le mode de charge hydrique, la période de dilution urinaire maximale se situait environ 2 heures après le début (charge fractionnée) ou la totalité (charge unique) de la charge gastrique. C'est pourquoi les résultats portent sur les 3 premières périodes de laphase expérimentale (c'est-à-dire entre 1 heure et 2 heures 30 après la charge) de façon à explorer chez chaque animal la période de dilution maximale.

Les résultats individuels (moyenne des 3 périodes) dans les 7 groupes différents sont donnés dans les tableaux 9 à 15, et 2 exemples dans la figure 2.

A. TEMOINS ANESTHESIES ET NON ANESTHESIES.

1. - Hémodynamique rénale.

Les résultats de la clearance de l'inuline, de la clearance du P.A.H. et de la fraction de filtration dans les 5 groupes sont indiqués dans le tableau 1.

		C In	C PAH	F.F.
		(ml/mn/K)	(ml/mn/K)	(%)
ANESTHESIES	Non chargés (n=10)	3,5 $\pm$ 0,4	13,9 $\pm$ 1,5	25 $\pm$ 1
	Charge unique (n=6)	3,0 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 1,3	23 $\pm$ 2
	Charge fractionnée (n=9)	3,4 $\pm$ 0,3	12,5 $\pm$ 1,3	27 $\pm$ 1
	Moyenne (n = 25)	3,3 $\pm$ 0,2	13,3 $\pm$ 0,8(xx)	25 $\pm$ 1
NON ANESTHESIES	Non chargés (n = 5)	3,8 $\pm$ 0,7	17,2 $\pm$ 2,7	23 $\pm$ 4
	Charge unique (n=10)	3,9 $\pm$ 0,9	18,2 $\pm$ 1,6	21 $\pm$ 3
	Moyenne (n = 15)	3,8 $\pm$ 0,6	17,9 $\pm$ 1,3(xx)	21 $\pm$ 2

Tableau 1. Hémodynamique rénale dans les 5 groupes d'animaux témoins.

C In = clearance de l'inuline, C PAH = clearance du P.A.H.

F.F. = fraction de filtration, (xx) = significatif à $p < 0,01$.



CLEARANCE DE L'INULINE
(ml/min/K)



CLEARANCE DU P.A.H.
(ml/min/K)



VOLUME URINAIRE
(ml/min/K)



DÉBIT SODÉ URINAIRE
(mEq/min/K)



CLEARANCE OSMOLAIRE
(ml/min/K)



CLEARANCE DE L'EAU LIBRE
(ml/min/K)



TÉMOIN
(n°38)

LAPINS CHARGÉS EN EAU

CARDIAQUE
(n°52)

Figure 2.

. A l'intérieur de chacun des 2 grands groupes (A. et N.A.) il n'apparaît pas de différence significative entre les animaux chargés et non chargés en eau. Ceci nous a permis de calculer la moyenne de chacun des 2 groupes et ainsi de les comparer.

. L'hémodynamique rénale est différente entre animaux anesthésiés et non anesthésiés.

Ceci est surtout net pour le flux plasmatique rénal, évalué par clearance du P.A.H. qui est très significativement plus bas chez les animaux A. que chez les N.A. ($p < 0,01$).

Chez les animaux A., la filtration glomérulaire, évaluée par la clearance de l'inuline, est plus basse que chez les N.A., mais cette différence est moins importante et non significative.;

La fraction de filtration (clearance de l'inuline/clearance du P.A.H.) est plus élevée chez les animaux A. du fait que la clearance du P.A.H. est plus basse dans ce groupe. Cette différence n'est cependant pas significative en raison de la baisse associée de la clearance de l'inuline.

2.- Excrétion sodée et hydrique.

a) Comparaison entre anesthésiés et non anesthésiés.

Les résultats sont indiqués dans les tableaux 2 et 3, selon que les animaux ont été ou non chargés en eau.

ANIMAUX NON CHARGES				
	$\bar{V}$ ($\mu l/mn/K$)	UV Na ($\mu Eq/mn/K$)	C Osm ($\mu l/mn/K$)	C H ₂ O ($\mu l/mn/K$)
ANESTHESIES (n=10)	78 $\pm$ 13	4,8 $\pm$ 1,0	189 $\pm$ 25	- 111 $\pm$ 22
NON ANESTHESIES (n= 5)	76 $\pm$ 11	4,5 $\pm$ 1,5	190 $\pm$ 27	- 114 $\pm$ 31

Tableau 2. Excrétion sodée et hydrique chez les animaux non chargés. V = débit urinaire, UV Na = débit sodé urinaire, C Osm = clearance osmolaire, C H₂O = clearance de l'eau libre.

ANIMAUX CHARGES

		V (μ l/mn/K)	U V Na (μ Eq/mn/K)	C 0sm (μ l/Mn/K)	C H ₂ O (μ l/mn ² /K)
ANESTHESIES	Charge unique (n=6)	132 $\pm$ 31	2,8 $\pm$ 0,7	190 $\pm$ 20	- 44 $\pm$ 30
	Charge fractionnée(n=9)	147 $\pm$ 25	3,5 $\pm$ 0,5	164 $\pm$ 14	- 16 $\pm$ 23
	Moyenne (n = 15)	141 $\pm$ 19	3,2 $\pm$ 0,4	175 $\pm$ 11	- 28 $\pm$ 18
NON ANESTHESIES	Charge unique (n=10)	194 $\pm$ 39	4,2 $\pm$ 1,0	181 $\pm$ 23	+ 13 $\pm$ 29

Tableau 3. Excrétion sodée et hydrique chez les animaux chargés en eau. Même légende que dans le tableau 2.

Ces résultats montrent que :

- Chez les animaux non chargés en eau, il n'apparaît pas de différence appréciable pour les quatre paramètres analysés (débit urinaire, débit sodé urinaire, clearance osmolaire et clearance de l'eau libre).
- Chez les animaux chargés en eau (et quel que soit le mode de charge, unique ou fractionnée), il existe des différences nettes bien que non significatives entre A. et N.A. Chez les anesthésiés, par rapport aux non anesthésiés, le débit urinaire est abaissé, le débit sodé l'est parallèlement, la clearance de l'eau libre reste légèrement négative alors qu'elle est positive en moyenne chez les N.A. Par contre, la clearance osmolaire est voisine dans les 2 groupes.

b) Comparaison entre animaux chargés et non chargés en eau.

Les résultats sont mentionnés dans les tableaux 4 et 5, selon que les animaux ont été anesthésiés ou non.

Il apparaît d'après ces données que la charge en eau augmente le débit urinaire chez les A. comme chez les N.A. (différence significative

chez les premiers, non significative, bien que plus importante chez les derniers, en raison de l'effectif plus faible). Pour l'ensemble des 2 groupes, la différence est très significative (77 ± 9 chez les non chargés contre $162 \pm 20 \mu\text{l/mn/K}$ chez les chargés, $p < 0,01$.)

ANIMAUX ANESTHESIES					
NON		V ($\mu\text{l/mn/K}$)	UV Na ($\mu\text{Eq/mn/K}$)	C 0sm ($\mu\text{l/mn/K}$)	C H2O ($\mu\text{l/mn/K}$)
NON CHARGES (n = 10)		78 $\pm$ 13 (x)	4,8 $\pm$ 1,0	189 $\pm$ 25	-111 $\pm$ 22 (xx)
CHARGES	Charge unique (n = 6)	132 $\pm$ 31	2,8 $\pm$ 0,7	190 $\pm$ 20	- 44 $\pm$ 30
	Charge fractionnée (n=9)	147 $\pm$ 25	3,5 $\pm$ 0,5	164 $\pm$ 14	- 16 $\pm$ 23
	Moyenne (n = 15)	141 $\pm$ 19(x)	3,2 $\pm$ 0,4	175 $\pm$ 11	- 28 $\pm$ 18 (xx)

Tableau 4. Excrétion sodée et hydrique chez les animaux anesthésiés.
Même légende que dans le tableau 2.

ANIMAUX NON ANESTHESIES				
	V ($\mu\text{l/mn/K}$)	UV Na ($\mu\text{Eq/mn/K}$)	C 0sm ($\mu\text{l/mn/K}$)	C H2O ($\mu\text{l/mn/K}$)
NON CHARGES (n = 5)	76 $\pm$ 11	4, 5 $\pm$ 1, 5	190 $\pm$ 27	- 114 $\pm$ 31 (x)
CHARGES (n = 10)	194 $\pm$ 39	4, 2 $\pm$ 1, 0	181 $\pm$ 23	+ 13 $\pm$ 29(x)

Tableau 5. Excrétion sodée et hydrique chez les animaux non anesthésiés. Même légende que dans le tableau 2 (x) = significatif à $p < 0,05$

Le débit sodé urinaire est plus faible chez les animaux chargés, mais de façon non significative.

La clarence osmolaire est peu modifiée.

La clearance de l'eau libre s'élève notablement, la différence étant significative chez les N.A. et très significative chez les A.

Il résulte de cette étude chez les animaux témoins que l'anesthésie modifie l'hémodynamique rénale en diminuant le flux sanguin rénal et à un moindre degré la filtration glomérulaire. Elle réduit l'excrétion sodée. Enfin, elle diminue les capacités d'excrétion d'eau libre après charge hydrique.

De ce fait, seule la comparaison entre cardiaques et témoins non anesthésiés nous paraît justifiée puisque tous les cardiaques étaient éveillés au moment de la période expérimentale.

B. CARDIAQUES.

1. Critères d'insuffisance aortique et retentissement cardiaque.

- L'insuffisance aortique a été vérifiée chez tous les animaux par l'examen macroscopique du coeur. Les perforations des sigmoïdes aortiques, de taille variable, étaient au nombre de 1 à 5 par animal.

. La pression artérielle mesurée pendant l'expérience était différente chez les animaux cardiaques et non cardiaques. Chez les cardiaques, le rapport pression diastolique / pression systolique était de $58,4 \pm 2,7 \%$, tandis que chez les témoins il était de $70,9 \pm 0,5 \%$ ($p < 0,001$).

. Le retentissement cardiaque de l'insuffisance aortique est exprimé dans le tableau 6.

Tous les animaux cardiaques avaient un poids ventriculaire rapporté à leur poids corporel supérieur à la moyenne établie dans le même laboratoire chez les animaux témoins ($2,21 \pm 0,26$ g/K). En moyenne, le poids ventriculaire était nettement et très significativement augmenté ($3,32 \pm 0,17$ g/k), ($p < 0,001$).

De plus, sur les 18 cardiaques, 15 présentaient au moins un des signes suivants : poumon cardiaque (congestion passive ou oedème pulmonaire), épanchement pleural, péritonéal ou péricardique.

Donc, bien que le degré de l'insuffisance aortique et de l'insuffisance cardiaque ait été sans doute assez différent parmi les cardiaques, on peut considérer que la quasi-totalité des animaux avaient une insuffisance aortique retentissant au moins sur les cavités gauches.

2. Hémodynamique rénale.

Elle est résumée dans le tableau 7.

Ces résultats indiquent que, par rapport aux témoins N.A. homologues :

- chez les cardiaques non chargés en eau, la clearance du P.A.H. est voisine tandis que la clearance de l'inuline est plus basse, mais cette différence n'est pas significative.
- chez les cardiaques chargés en eau, les clearances du P.A.H. et de l'inuline sont abaissées nettement et parallèlement (seule la baisse de la clearance du P.A.H. étant statistiquement significative).

N°	Poids du coeur (g/K de poids corporel)	P.A. diastolique	Poumon cardiaque	EPANCHEMENTS		
		P.A. systolique		Pleural	Péri- tonéal	Péri- cardique
41	4,26	0,61	+			+
42	3,67	0,62	+			
43	3,47	0,60				+
44	4,22	0,63	+	+	+	
45	3,37	0,64				
46	4,49	0,72				
47	3,32	0,64				
48	2,64	0,80		+	+	+
49	2,67	0,51		+		+
50	2,64	0,31		+		
51	2,78	0,44	+			
52	3,48	0,51		+	+	+
53	2,58	0,54	+			
54	3,06	0,43	+			+
55	3,00	0,67			+	
56	4,73	0,53	+	+		+
57	2,41	0,70	+	+		+
58	2,92	0,62	+			+

Tableau 6. Critères d'insuffisance aortique et retentissement cardiaque.

	C In (ml/mn/K)	C PAH (ml/mn/K)	F.F. (%)
NON CHARGES (n = 9)	3,2 $\pm$ 0,4	16,7 $\pm$ 2,2	19 $\pm$ 1
CHARGES (n = 9)	2,8 $\pm$ 0,3	13,3 $\pm$ 1,3 (x)	21 $\pm$ 1
Moyenne (n = 18)	3,0 $\pm$ 0,3	15,0 $\pm$ 1,3	20 $\pm$ 1

Tableau 7. Hémodynamique rénale chez les animaux cardiaques.

Même légende que dans le tableau 1. La comparaison statistique indiquée est faite avec les témoins non anesthésiés correspondants.

A l'intérieur du groupe des cardiaques, il existe une baisse nette mais non significative de la clearance du P.A.H. chez les animaux chargés, et à un moindre degré de la clearance de l'inuline.

Donc, tout se passe comme si la charge en eau décompensait la condition circulatoire rénale chez les cardiaques.

3. Excrétion hydro-sodée.

Les résultats sont indiqués dans le tableau 8.

	V (μ l/mn/K)	U Na V (μ Eq/mn/K)	C 0sm (μ l/mn/K)	C H2O (μ l/mn/K)
Non chargés (n= 9)	75 $\pm$ 13	5,5 $\pm$ 1,3	203 $\pm$ 21	- 128 $\pm$ 20
Chargés (n = 9)	79 $\pm$ 11 (x)	4,7 $\pm$ 1,4	152 $\pm$ 13	- 73 $\pm$ 8 (x)

Tableau 8. Excrétion hydro-sodée chez les animaux cardiaques.

Même légende que dans le tableau 2. La comparaison statistique indiquée est faite avec les témoins non anesthésiés correspondants.

Par rapport aux témoins N.A. homologues

- chez les cardiaques non chargés : il n'y a pas de différence significative. Toutefois, la natriurèse est sensiblement plus élevée chez les cardiaques.
- chez les cardiaques chargés : le volume urinaire est très abaissé et ceci de façon significative, la natriurèse n'est pas nettement différente, la clearance osmolaire est plus basse mais non significativement, la clearance de l'eau libre ne se positive pas et est significativement différente de celle positive des témoins N.A. chargés en eau.

A l'intérieur du groupe des cardiaques : le volume urinaire et la natriurèse sont peu différents, que les animaux soient ou non chargés en eau. Par contre, la clearance osmolaire est plus basse chez les animaux chargés mais non significativement, la clearance de l'eau libre est significativement plus haute ($p < 0,05$) chez les cardiaques chargés en eau par rapport aux cardiaques non chargés.

TEMOINS - ANESTHESIES - NON CHARGES													
N°	V	C In	C pah	F.F.	Una	U _{osm}	Una V	U _{osm} V	P _{na}	P _{osm}	C _{na}	C _{osm}	C H ₂ O
1	122	2,7	10,3	26	32	694	3,9	84,7	128	309	30	274	- 152
2	42	3,3	13,0	25	44	750	1,9	31,5	129	292	14	108	- 65
3	132	1,9	7,6	25	58	308	7,6	40,6	127	296	60	137	- 6
4	36	2,9	11,2	26	61	1128	2,2	40,6	123	308	18	132	- 96
5	134	2,2	12,6	17	87	407	11,7	54,5	126	280	93	195	- 61
6	26	4,4	15,0	29	62	1500	1,6	39,0	123	309	13	126	- 99
7	58	2,8	9,8	29	79	640	4,6	36,8	130	309	36	119	- 62
8	52	4,2	17,0	25	65	1106	3,4	57,5	136	315	25	183	- 131
9	85	5,6	22,1	25	69	1146	5,9	97,4	132	299	45	325	- 240
10	96	4,7	20,8	22	57	915	5,5	87,8	135	299	41	293	- 197
M-ES	78	3,5	13,9	25	61	859	4,8	57,0	129	302	38	189	- 111
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	13	0,4	1,5	1	5	117	1,0	7,7	1	3	8	-25	- 22

Tableau 9. Résultats individuels chez les animaux témoins anesthésiés non chargés en eau.

- V = volume urinaire (μ l/mn/k)
 C In = clearance de l'inuline (ml/mn/k)
 C PAH = clearance du P.A.H. (ml/mn/k)
 F.F. = fraction de filtration (%)
 U Na = concentration sodée urinaire (μ Eq/ml)
 U Osm = osmolarité urinaire (μ Osm/ml)
 U Na V = débit sodé urinaire (μ Eq/mn/k)

U Osm V = débit osmolaire urinaire (μ Osm/mn/k)

P Na = natrémie (μ Eq/ml)

P Osm = osmolarité plasmatique (μ Osm/ml)

C Na = clearance du sodium (μ l/mn/k)

C Osm = clearance osmolaire (μ l/mn/k)

C H₂O = clearance de l'eau libre (μ l/mn/k)

TEMOINS - ANESTHESIES - CHARGE FRACTIONNEE													
N°	V	C In	Gpah	F.F.	Una	Uosm	Una	V Uosm	V Pna	Posm	Cna	Cosm	Ch ₂ O
11	264	2,4	9,3	26	22	278	5,8	73,4	129	295	45	249	+ 15
12	221	2,5	8,8	28	15	205	3,3	45,2	129	282	26	161	+ 60
13	43	2,3	7,5	30	43	734	1,8	31,6	126	298	15	106	- 63
14	186	3,1	12,4	25	21	238	4,0	44,3	128	288	31	154	+ 33
15	120	4,1	12,7	33	39	413	4,7	49,5	130	310	36	160	- 40
16	149	3,0	11,8	26	31	328	4,6	48,9	146	316	32	155	- 5
17	102	3,7	16,2	23	25	397	2,5	40,5	125	302	20	134	- 32
18	194	3,6	14,6	24	17	221	3,4	42,8	120	288	28	149	+ 45
19	47	5,5	19,3	28	27	1286	1,3	60,4	125	289	10	210	-163
M ⁺ ES	147	3,4	12,5	27	27	456	3,5	48,5	129	296	27	164	- 16
	+25	+0,3	+1,3	+1	+3	+117	+0,5	+4,0	+2	+4	+14	+14	+23

Tableau 10. Résultats individuels chez les animaux témoins anesthésiés ayant subi une charge hydrique fractionnée.

Même légende que dans le tableau 9.

TEMOINS - ANESTHESIES - CHARGE UNIQUE													
N°	V	CIn	C pah	F.F.	Una	Uosm	UnaV	UosmV	Pna	Posm	Cna	Cosm	Ch ₂
20	130	3,3	17,2	19	29	435	3,8	56,6	140	300	27	188	- 58
21	68	3,3	14,2	23	32	752	2,2	51,2	138	296	16	173	-105
22	276	3,3	13,8	25	8	210	2,1	57,9	136	298	16	277	+ 81
23	124	2,8	15,5	18	1	355	0,1	44,0	128	293	1	151	- 26
24	118	2,2	8,2	27	40	355	4,7	41,9	132	287	36	147	- 29
25	77	3,2	11,7	28	48	758	3,7	58,3	135	284	27	206	-129
M [±]	132	3,0	13,4	23	26	478	2,8	51,7	135	293	21	190	- 44
ES	+31	+0,2	+1,3	+2	+7	+93	+0,7	+3,0	+ 2	+ 3	+ 5	+20	+30
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 11. Résultats individuels chez les animaux témoins anesthésiés ayant subi une charge hydrique unique.

Même légende que dans le tableau 9.

TEMOINS - NON ANESTHESIES - NON CHARGES														
N°	V	C in	Cpah	F.F.	Una	Uosm	Una V	Uosm	V	Pna	Posm	Cna	Cosm	Ch ₂ O
26	103	2,4	9,1	26	49	440	5,0	45,2		138	308	36	146	- 44
27	101	5,9	16,5	36	95	522	9,6	52,8		142	301	68	176	- 74
28	46	4,2	19,0	22	12	862	0,6	39,7		140	313	4	127	- 81
29	63	2,4	15,6	16	69	1338	4,4	84,3		143	311	31	271	-208
30	65	4,0	25,7	16	45	1089	2,9	70,8		145	308	20	230	-165
M [±]	76	3,8	17,2	23	54	850	4,5	58,5		142	308	32	190	-114
ES	+11 -	+0,7 -	+2,7 -	+4 -	+14 -	+137 -	+1,5 -	+8,3 -		+ 1 -	+ 2 -	+11 -	+27 -	+ 31 -

Tableau 12. Résultats individuels chez les animaux témoins non anesthésiés non chargés.

Même légende que dans le tableau 9.

TEMOINS - NON ANESTHESIES - CHARGE UNIQUE													
N°	V	C in	C pah	F.F.	Una	Uosm	Una V	UosmV	Pna	Posm	Cna	Cosm	Ch ₂ O
31	215	4,4	26,3	17	51	425	11,0	91,4	132	292	83	313	- 98
32	40	1,1	9,8	12	36	358	1,4	14,3	130	279	11	52	- 11
33	409	11,0	21,2	51	11	167	4,3	68,4	133	285	32	240	+169
34	213	4,0	16,9	23	14	232	3,0	49,4	127	296	23	167	+ 46
35	363	3,6	22,7	16	24	193	8,8	70,1	133	295	65	238	+125
36	51	2,2	15,2	15	27	645	1,4	32,9	122	283	11	116	- 65
37	155	4,1	23,8	17	15	390	2,3	60,5	128	303	18	200	- 44
38	261	2,5	14,1	18	12	192	3,2	50,0	126	304	25	165	+ 96
39	110	3,0	15,9	19	31	407	3,4	44,8	130	288	26	155	- 46
40	123	2,8	16,0	17	23	385	2,9	47,4	125	295	23	161	- 38
M [±]	194	3,9	18,2	21	24	339	4,2	52,9	129	292	32	181	+ 13
ES	±39	±0,9	±1,6	±3	±4	±47	±1,0	±6,7	±1	±3	±7	±23	±29

Tableau 13. Résultats individuels chez les animaux témoins non anesthésiés ayant subi une charge hydrique unique.
Même légende que dans le tableau 9.

CARDIAQUES - NON ANESTHESIES - NON CHARGES													
N°	V	C in	Cpah	F.F.	Una	Uosm	UnaV	UosmV	Pna	Posm	Cna	Cosm	Ch20
41	69	1,9	9,7	19	46	671	3,2	46,3	139	304	23	152	- 83
42	69	1,3	9,8	13	12	427	0,8	29,5	132	297	6	99	- 30
43	41	2,3	8,9	27	114	1226	4,7	50,3	144	305	33	164	-123
44	45	2,6	14,0	18	160	1068	7,2	48,1	129	290	56	165	-120
45	43	4,0	22,2	18	160	1346	6,9	57,9	135	293	51	198	-154
46	59	4,9	22,6	22	22	1444	1,3	85,2	133	298	10	287	-227
47	83	3,8	25,9	15	71	967	5,9	80,3	126	300	46	268	-185
48	99	4,7	21,6	21	58	719	5,7	71,2	133	286	43	248	-149
49	166	3,4	16,0	21	84	438	13,9	72,8	133	292	105	249	- 83
M [±]	75	3,2	16,7	19	81	923	5,5	60,2	134	296	41	203	-128
ES	+13	+0,4	+2,2	+1	+18	+126	+1,3	+6,1	+2	+2	+10	+21	+20

Tableau 14. Résultats d'individuels chez les animaux cardiaques non chargés en eau.

Même légende que dans le tableau 9.

CARDIAQUES - NON ANESTHESIES - CHARGE UNIQUE													
N°	V	C in	C PAH	F.F.	Una	Uosm	Una V	UosmV	Pna	Posm	Cna	Cosm	CH ₂ C
50	70	2,5	10,1	25	20	516	1,4	36,1	126	294	11	123	- 53
51	98	4,0	15,6	25	16	440	1,6	43,1	130	299	12	144	- 46
52	41	2,9	11,5	26	63	964	2,6	39,5	128	304	20	130	- 89
53	81	3,0	13,6	22	48	609	3,9	49,4	136	290	28	170	- 89
54	42	1,2	5,4	22	18	655	0,8	27,5	127	301	6	105	- 63
55	66	2,4	14,8	16	103	728	6,8	48,1	135	301	50	160	- 93
56	67	1,8	13,6	13	26	518	1,7	34,7	134	309	13	112	- 45
57	89	3,5	17,3	20	135	672	12,0	59,8	123	288	97	207	-118
68	153	3,8	17,8	21	73	404	11,1	61,9	122	290	91	214	- 61
M ⁺ ES	79 +11	2,8 +0,3	13,3 +1,3	21 +1	56 +14	612 +57	4,7 +1,4	44,5 +3,8	129 +2	297 +2	36 +12	152 +13	- 73 +8

Tableau 15. Résultats individuels chez les animaux cardiaques chargés en eau.

Même légende que dans le tableau 9.

IV. DISCUSSION.

A - DISCUSSION DE LA METHODE.

1. L'insuffisance aortique expérimentale.

L'examen anatomique du coeur effectué aussitôt après l'expérience a permis de vérifier que chez tous les animaux cardiaques existait sûrement une insuffisance aortique (présence d'une ou plusieurs perforations valvulaires). Cette insuffisance aortique entraînait dans tous les cas une hypertrophie ventriculaire, jugée par rapport à une population témoin étudiée dans le même laboratoire et, dans presque tous les cas, des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

Ce type de lésion expérimentale a, de plus, l'avantage de provoquer une défaillance cardiaque d'allure chronique, car se constituant généralement en plusieurs mois.

Pour ces raisons, cette valvulopathie expérimentale nous semble un modèle simulant de plus près l'insuffisance cardiaque humaine que les autres modèles d'insuffisance cardiaque expérimentale qui, soit simulent une insuffisance cardiaque droite (constriction de la veine cave inférieure thoracique) (35, 41, 42, 80, 91, 140), soit provoquent une atteinte du coeur droit plus subaiguë que chronique (5, 6, 8, 16, 40, 46, 56, 57).

Ce modèle nous paraît donc précieux pour étudier le fonctionnement rénal dans l'insuffisance cardiaque expérimentale.

2. Le protocole expérimental.

a - Le problème de l'anesthésie :

Les résultats observés chez nos animaux témoins anesthésiés et éveillés au moment de l'expérience montrent entre ces deux groupes des différences nettes et parfois significatives.

Le flux sanguin rénal est nettement et significativement abaissé chez les anesthésiés, ce qui est conforme aux faits relatés dans la littérature (51, 52, 65). La filtration glomérulaire étant moins déprimée, il en résulte une élévation de la fraction de filtration. Or, nous avons vu que cette augmentation de la fraction filtrée avait comme conséquence une élévation de la pression oncotique dans le capillaire péri-tubulaire, et pouvait provoquer une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium (26, 57, 92, 132).

De plus, l'augmentation du tonus sympathique observée au cours de l'anesthésie, est capable de masquer un certain nombre d'anomalies engendrées par l'insuffisance cardiaque, et ce d'autant que le lapin étant un animal instable, l'effet de l'anesthésie risque d'être plus important.

Enfin, les animaux cardiaques sont fragiles et tolèrent moins bien l'anesthésie. Pour ces différentes raisons, nous avons eu recours à des animaux éveillés au moment de l'expérience et chez lesquels l'effet de l'anesthésie devait être dissipé (65).

Chez ces animaux, les expériences ont été très simples : les lapins ne manifestaient aucun signe d'agitation et la pression artérielle était stable tout au long de l'expérience.

b - La perfusion de mannitol.

Nous avons utilisé une perfusion de mannitol isotonique à une dose à peu près identique à celle utilisée par BELL, SCHEDL et BARTTER chez l'homme (15). Ces auteurs ont constaté avec cette dose de mannitol une élévation de la clearance de l'eau libre et de la kaliurèse chez les insuffisants cardiaques en hyponatrémie.

Ils en ont déduit que, dans certains cas, les troubles de la dilution pouvaient être dûs à une insuffisance de la charge sodée fournie à la partie distale du néphron (donc au siège du processus de dilution) puisque le mannitol, en diminuant la réabsorption proximale du sodium et en augmentant par conséquent la charge sodée fournie au néphron distal, permettait une élévation de la clearance de l'eau libre.

De plus, cette condition de très légère diurèse osmotique a l'avantage d'augmenter légèrement la diurèse et ainsi de diminuer l'erreur expérimentale due au recueil d'urines.

c - La charge en eau.

Nous avons utilisé une charge en eau par voie gastrique en raison de son effet progressif. Cette charge n'a posé aucun problème d'ordre technique et a toujours été bien tolérée.

En raison de l'objectif de notre expérience, les doses de charge ont été modérées (environ 20 ml/kilo) et proches de celles utilisées par BELL et coll. Etant donné la mauvaise tolérance d'une charge hydrique importante chez le cardiaque, nous avons préféré une dose modérée et identique chez les animaux témoins et cardiaques, même si elle ne permettait pas dans tous les cas l'excrétion d'urines diluées.

Puisque chez les animaux anesthésiés, il n'y avait pas de différence appréciable entre les résultats d'une charge en eau fractionnée et ceux d'une charge unique, nous n'avons utilisé que la charge unique chez les animaux éveillés en raison de sa facilité technique.

B - DISCUSSION DES RESULTATS.

Nous ne discuterons que des résultats obtenus chez les animaux non anesthésiés (témoins et cardiaques), étant donné les différences observées chez les animaux anesthésiés et notamment la baisse

du flux plasmatique rénal. Chez les animaux éveillés, il n'y a, en l'absence de charge en eau, aucune différence sensible entre témoins et cardiaques en ce qui concerne tant l'hémodynamique que l'excrétion hydrique, l'excrétion sodée et la clearance osmolaire. Donc, il n'existe pas d'anomalie définie chez les animaux cardiaques en anti-diurèse ou en état de faible diurèse.

Il en est tout autrement après charge en eau, où apparaissent des différences très nettes.

La plus importante porte sur l'excrétion hydrique. Bien que les urines soient moins concentrées chez les cardiaques après charge en eau que chez les cardiaques non chargés, il existe chez eux une impossibilité à positiver la clearance de l'eau libre comme le fait en moyenne le groupe des témoins non anesthésiés après charge en eau.

Les anomalies hémodynamiques observées chez les cardiaques portent surtout sur le flux plasmatique rénal qui est significativement plus bas après charge en eau alors qu'il n'existe pas de différence, comme nous l'avons vu, chez les non chargés. Il en est de même, quoique à un degré moindre, de la filtration glomérulaire. Cet abaissement des fonctions rénales peut être lié à une aggravation de la condition circulatoire sous l'effet de la charge supplémentaire que représente l'apport hydrique.

L'absence d'anomalies de l'excrétion sodée est un résultat surprenant. Chez les animaux cardiaques chargés en eau, il n'existe pas de trouble de l'excrétion sodée, en dépit de la baisse des paramètres hémodynamiques, et en contraste avec les troubles de l'excrétion hydrique. La natriurèse est même supérieure à celle des témoins, mais cette différence n'est pas significative.

Ce résultat est obtenu dans des conditions de diurèse osmotique au mannitol mais les doses utilisées, identiques chez les témoins et les cardiaques, sont faibles puisque à peu près équivalentes à celles perfusées chez des animaux considérés comme non diurétiques en physiologie rénale (environ $12 \mu\text{l}/\text{mn}/100 \text{ g}$ dans notre expérience alors que des doses de $10 \mu\text{l}/\text{mn}/100 \text{ g}$ sont considérées comme non diurétiques chez le rat).

L'explication de la conservation de la natriurèse chez les cardiaques n'est donc pas claire. On peut cependant remarquer que les cardiaques, soumis à un régime libre, avaient une expansion de leur secteur extra-cellulaire comme en témoigne la fréquence des épanchements liquidiens. Peut-être la combinaison de cette expansion des liquides extra-cellulaires et de la perfusion de mannitol (à des doses non diurétiques en l'absence d'expansion extra-cellulaire) a-t-elle permis d'obtenir le résultat observé.

Au vu de ces résultats, il apparaît chez les cardiaques une différence évidente entre les perturbations de l'excrétion hydrique avec impossibilité de dilution des urines et le caractère normal de l'excrétion sodée. De plus, il n'apparaît aucune relation entre la natriurèse et la clearance de l'eau libre comme en témoigne la figure 3. Ces faits expérimentaux nous paraissent difficilement compatibles avec l'hypothèse proposée par BELL, SCHEDL et BARTTER pour expliquer les troubles de l'excrétion d'eau. En effet, la natriurèse étant normale dans les conditions de notre expérience, il est difficile de concevoir que le débit sodé fourni à la portion distale du néphron (à partir de l'anse de HENLE) soit très diminué, facteur incriminé par ces auteurs.

En conclusion, nous avons constaté chez les lapins ayant une insuffisance aortique expérimentale :

- 1) Que les anomalies du fonctionnement rénal pouvaient n'apparaître que sous charge hydrique.
- 2) Qu'il existe une dissociation entre une excrétion sodée normale dans les conditions de l'expérience et un trouble de la fonction de dilution ; ceci va à l'encontre de l'hypothèse d'une diminution de la quantité de sodium fournie à la partie distale du néphron à l'origine du trouble de dilution, et c'est un argument indirect en faveur de l'autre hypothèse (hypersecrétion d'hormone antidiurétique).

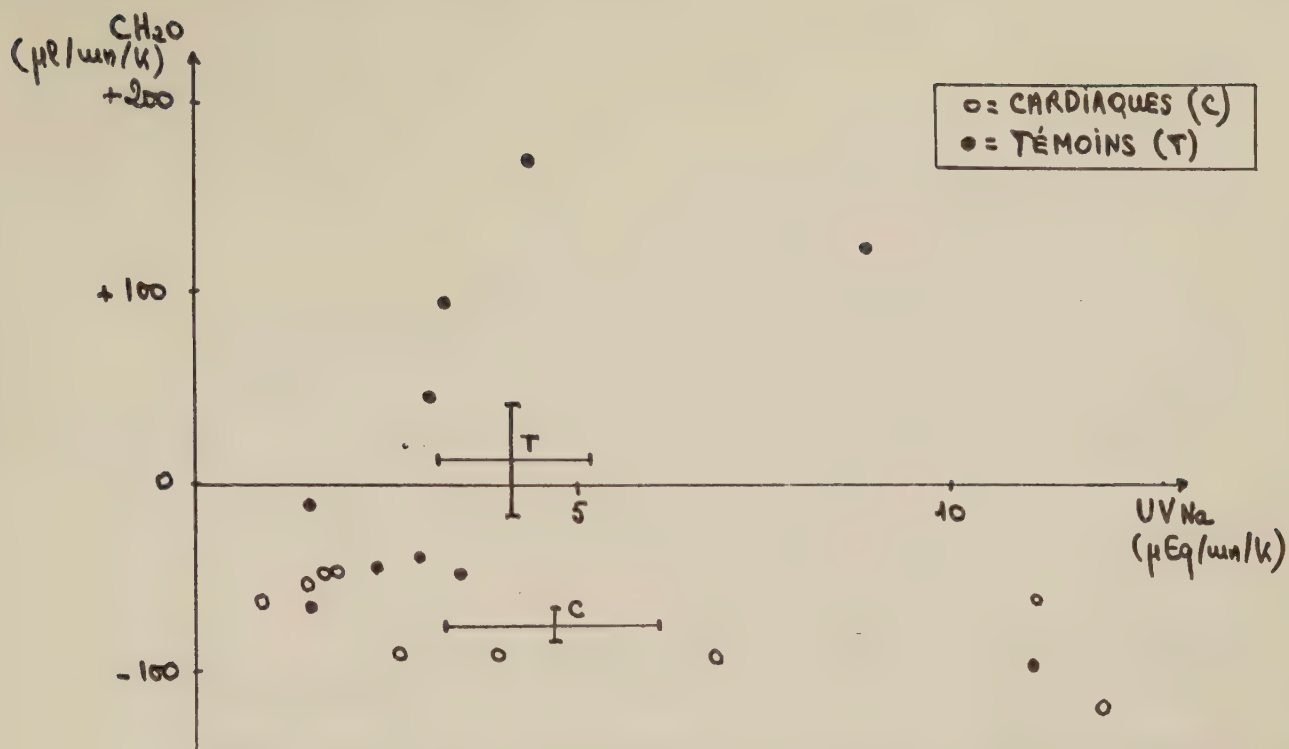


Figure 3. Relation entre clearance de l'eau libre et natriurèse chez les lapins cardiaques et témoins non anesthésiés chargés en eau. (valeurs individuelles, moyennes avec son erreur standard).

C O N C L U S I O N S

L'insuffisance cardiaque chronique est à l'origine d'un dysfonctionnement rénal dont la conséquence essentielle est la rétention sodée et hydrique. Le mécanisme exact de ces troubles n'est pas encore bien défini et plusieurs facteurs semblent être intéressés dans leur genèse. Tous n'ont sans doute pas la même importance.

Pour la rétention sodée, l'augmentation de la réabsorption tubulaire distale (sous l'influence d'un hyperaldostéronisme secondaire) et l'augmentation de la réabsorption proximale (où pourrait intervenir l'augmentation de la fraction de filtration) semblent jouer un rôle essentiel. La baisse de la filtration glomérulaire, l'élévation de la pression veineuse ne joueraient qu'un rôle plus accessoire. La modification de répartition de la filtration glomérulaire en faveur des néphrons longs est encore hypothétique.

Pour la rétention hydrique, deux hypothèses ont été proposées. La première fait intervenir une hypersecrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hypothèse non encore confirmée en l'absence de dosage valable de l'hormone antidiurétique. L'autre fait intervenir une baisse de la quantité de sodium parvenant à l'anse de Henlé (par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale). Notre travail ne confirme pas cette hypothèse.

L'étude de 58 lapins, soumis à une dose modérée de mannitol isotonique, dont 18 avaient une insuffisance aortique expérimentale par perforation des sigmoïdes aortiques, et chez lesquels ont été précisées l'hémodynamique rénale et l'excrétion hydro-sodée, nous autorise aux conclusions suivantes :

1. L'insuffisance aortique expérimentale est un bon procédé pour obtenir une insuffisance cardiaque gauche ou globale chronique.
2. L'anesthésie perturbe l'hémodynamique rénale (baisse du flux sanguin rénal surtout) et à un moindre degré l'excrétion hydro-sodée. Elle doit donc être évitée lorsqu'on veut étudier expérimentalement les conséquences rénales de la défaillance cardiaque.
3. Les anomalies rénales peuvent n'apparaître qu'après charge liquidienne, sans doute du fait de l'aggravation de la condition circulatoire.
4. Les perturbations observées chez les cardiaques par rapport aux témoins portent sur l'hémodynamique rénale (baisse importante du flux sanguin rénal et à un degré moindre de la filtration glomérulaire) et sur l'excrétion hydrique (diurèse faible et clearance de l'eau libre toujours négative après charge en eau alors qu'elle est en moyenne positive chez les témoins). Par contre, dans nos conditions expérimentales, il n'a pas été observé de baisse de la natriurèse. Cette impossibilité d'émettre une urine hypotonique au plasma, sans baisse de la natriurèse, est un argument contre l'hypothèse qui fait de la baisse de la quantité de sodium parvenant à l'anse de Henlé la cause du trouble de dilution urinaire et de l'insuffisance cardiaque chronique.

B I B L I O G R A P H I E

1. AUGUST J.T., NELSON D.H. et THORN G.W.
Response of normal subjects to large amounts of aldosterone.
J. Clin. Invest. 1958, 36, 1549.
2. AYERS C.R., DAVIS J.O., LIEBERMAN S., CARPENTER C.C.J.
et BERMAN M.
The effects of chronic hepatic venous congestion on the
metabolism of d-l-aldosterone and d-aldosterone.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 884.
3. BAINES A.D. et ROUFFIGNAC C. de
Functionnal heterogeneity of nephrons : II. Filtration rates,
intraluminal flow velocities and fractionnal water reabsorption.
Pflüg. Arch. 1969, 308, 260.
4. BAISSET A. et MONTASTRUC P.
Polyurie par distension auriculaire chez le chien.
J. Physiol. Paris, 1957, 49, 33.
5. BARGER A.C., RUDOLPH A.M. et YATES T.E.
Sodium excretion and renal hemodynamics in normal dogs,
dogs with mild valvular lesions and dogs in frank congestive
heart failure.
Amer. J. Physiol. 1955, 183, 595.
6. BARGER A.C., ROSS R.S. et PRICE H.L.
Sodium excretion in dogs with mild valvular lesion of the heart
and dogs with congestive failure.
Amer. J. Physiol. 1955, 180, 249.
7. BARGER A.C., MULDOWNNEY F.P. et LIEBOWITZ M.R.
Role of the kidney in the pathogenesis of congestive heart
failure.
Circulation, 1959, 20, 273.

8. BARGER A.C., YATES F.E. et RUDOLPH A.M.

Renal hemodynamics and sodium excretion in dogs with graded valvular changes and in congestive failure.
Amer. J. Physiol. 1961, 200, 601.

9. BARGER A.C.

Renal hemodynamics factors in congestive heart failure.
Ann. N.Y. Ac. Sc. 1966, 139, 276.

10. BARTTER F.C., MILLS I.H., BIGLIERI E.G. et DELEA C.

Studies on the control and physiologic action of aldosterone.
Recent Progr. Horm. Res. 1959, 15, 311.

11. BARTTER F.C.

Regulation of the volume and composition of extra-cellular and intra-cellular fluid.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1963, 110, 682.

12. BARTTER F.C.

Cardiac failure and hormonal control of fluid and electrolyte balance.
Surg. Gynec. Obstet. 1964, 118, 767.

13. BARTTER F.C. et SCHWARTZ W.D.

The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
Amer. J. Med. 1967, 42, 790.

14. BASTIDE F. et JARD S.

Action de la noradrénaline et de l'ocytocine sur le transport actif du sodium et la perméabilité à l'eau de la peau de grenouille
Rôle du 3'5' AMP cyclique. Bioch. Bioph. Acta. 1968, 150, 113.

15. BELL N.H., SCHEDL H.P. et BARTTER F.C.

An explanation for abnormal water retention and hypoosmolality in congestive heart failure.
Amer. J. Med. 1964, 36, 351.

16. BELLEAU L., MION H., SIMARD S., GRANGER P., BERTRANOU E. NOWACZYNSKI W., BOUCHER R. et GENEST J.

Studies on the mechanism of experimental congestive heart failure in dogs.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1970, 48, 450.

17. BERCU B.A., ROKAW S.N. et MASSIE E.
Antidiuretic action of the urine of patients in cardiac failure.
Circulation, 1950, 2, 409.
18. BERLINER R.W. et DAVIDSON D.G.
Production of hypertonic urine in absence of pituitary
antidiuretic hormone.
J. Clin. Invest. 1957, 36, 416.
19. BERNE R.M. et LEVY M.N.
Effect of acute reduction in cardiac output on the denervated kidney.
Amer. J. Physiol. 1952, 171, 558.
20. BIRKENFELD L.W., LEIBMAN J., O'MEARA M.P. et EDELMAN I.S.
Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and
total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver
and congestive heart failure.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 687.
21. BLAKE W.D., WEGRIA R., KEATING R.P. et WARD H.P.
Effect of increased renal venous pressure on renal function.
Amer. J. Physiol. 1949, 157, I.
22. BOJS G.E. et CONN H.L.
Distribution of body sodium, potassium and water and the
excretion of aldosterone in dogs with spontaneous heart failure.
Am. Heart J., 1965, 69, 72.
23. BONJOUR J.P., CHURCHILL P., PAUL C. et MALVIN R.L.
Change of tubular reabsorption of sodium on water after denervation
J. Physiol. 1969, 204, 571.
24. BONJOUR J.P. et MALVIN R.L.
Stimulation of ADH release by renin-angiotensin system.
Am. J. Physiol. 1970, 218, 1555.
25. BRADLEY S.E., MUDGE G.H., BLAKE W.D. et ALPHONSE P.
The effect of increased abdominal pressure upon renal excretion
of water, sodium and potassium in normal human subjects and in
patients with diabetes insipidus.
J. Clin. Invest. 1949, 28, 772.

26. BRENNER B.M., FALCHUK K.H., KEIMOWITZ R.I. et BERLINER R.W.
The regulationship between peritubular capillary protein concentration and fluid reabsorption by the renal proximal tubule.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1519.
27. BREWER D.B.
Hydropic change of the proximal convoluted tubules of the kidney.
J. Path. Bact. 1961, 81, 355.
28. BRIGGS A.P., FOWELL D.M., HAMILTON W.F., REMINGTON J.W. WHEELER N.C. et WINSLOW J.W.
Renal and circulatory factors in the edema formation of congestive heart failure.
J. Clin. Invest. 1948, 27, 810.
29. BROD J.
Regulation of renal function.
Acta Medica Acad. Sci. Hung. 1953, 4, 369.
30. BROD J., FEJFAR Z. et FEJFAROVA M.H.
The role of neuro-humoral factors in the genesis of renal haemodynamic changes in heart failure.
Acta Med. Scand. 1954, 148, 273.
31. CAMARGO C.A., DOWDY A.J., HANCOCK E.W. et LUETCHER J.A.
Decreased plasma clearance and hepatic extraction of aldosterone in patients with heart failure.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 356.
32. CARPENTER C.C.J., DAVIS J.O. et AYERS C.R.
Concerning the role of arterial baroreceptors on the control of aldosterone secretion.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 1160.
- 32bis. CARPENTER C.C.J., DAVIS J.O., HOLMAN J.E., AYERS C.R. et BAHN :
Studies on the response of the transplanted kidney and the transplanted adrenal gland to thoracic inferior vena caval constriction.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 196.

33. CHEVILLE R.A., LUETSCHER J.A., HANCOCK E.W., DOWDY A.J.
et NOKES G.W.
Distribution, conjugation and excretion of labeled aldosterone
in congestive heart failure and in controls with normal circula-
tion : development and testing of a model with an analog computer
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1302.
34. GHIDSEY C.A., BRAUNWALD D.E. et MORROW A.G.
Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine
in congestive heart failure.
Amer. J. Med. 1965, 39, 442.
35. CIRKSENA W.J., DIRKS J.H. et BERLINER R.W.
Effect of thoracic cava obstruction on response of proximal
tubule sodium reabsorption to saline infusion.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 179.
36. CONN J.W.
Primary aldosteronism, a new clinical syndrome.
J. Lab. Clin. Med. 1955, 45, 6.
37. CORT J.H. et LICHARDUS B.
Natriuretic hormone. Nephron. 1968; 5, 401.
38. COX J.R., DAVIES-JONES G.A.B. et LEONARD P.J.
Sodium content and urinary aldosterone excretion in patients
with congestive heart failure before and after treatment and
comparison with normal subjects undergoing salt restriction.
Clin. Sci. 1964, 26, 171.
39. DAVIS J.O. et SHOCK N.W.
The effect of theophylline ethylene diamine on renal function in
control subjects and in patients with congestive heart failure.
J. Clin. Invest. 1949, 28, 1459.
40. DAVIS J.O., HOWELL D.S. et HYATT R.E.
Sodium excretion in adrenalectomized dogs with chronic cardiac
failure produced by pulmonary artery constriction.
Amer. J. Physiol. 1955, 183, 263.

41. DAVIS J.O., GOODKIND M.J., PECHET M.M. et BALL W.C. Jr
Increased excretion of aldosterone in urine from dogs with right-sided congestive heart failure and from dogs with thoracic inferior vena cava constriction.
Amer. J. Physiol. 1956, 187, 45?
42. DAVIS J.O., PECHET M.M., BALL W.C. et GOODKIND M.J.
Increased aldosterone secretion in dogs with right-sided congestive heart failure and in dogs with thoracic inferior vena cava constriction.
J. Clin. Invest. 1957, 36, 689.
43. DAVIS J.O., HARTROFT P.M., TITUS E.O., CARPENTER C.C.J., AYERS C.R. et SPIEGEL H.E.
Role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 378.
44. DAVIS J.O.
Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure.
Circulation. 1962, 25, 1002.
45. DAVIS J.O., HOLMAN J.E., CARPENTER C.C., URQUHART J. et HIGGINS J.T. Jr.
An extra adrenal factor essential for chronic renal sodium retention in presence of increased sodium retaining hormone.
Cir. Res. 1964, 14, 17.
46. DAVIS J.O., URQUHART J., HIGGINS J.T., RUBIN E.C. et HARTROFT P.M.
Hypersecretion of aldosterone in dogs with a chronic aortic-caval fistula and high output heart failure.
Circ. Res. 1964, 14, 471.
47. DAVIS J.O., JOHNSTON C.I., HOWARDS S.S. et WRIGHT F.S.
Humoral factors in the regulation of renal sodium excretion.
Fed. Proc. 1967, 26, 60.
48. DE CHAMPLAIN J., BOUCHER R. et GENEST J.
Arterial angiotensin levels in edematous patients.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1963, 113, 932.

49. DE CHAMPLAIN J., GENEST J., VEYRAT R. et BOUCHER R.
Factors controlling renin in man.
Arch. Int. Med., 1966, 117, 355.
50. DEMING Q.B. et LUETSCHER J.A. Jr.
Bioassay of desoxycorticosterone-like material in urine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 73, 171.
51. DEUTSCH S., PIERCE E.C. Jr., VANDAM L.D.
Effects of anesthesia with thiopental, nitrous oxide and neuromuscular blockers on renal function in normal man.
Anesthesiology, 1968, 29, 184.
52. DEUTSCH S., PIERCE E.C. Jr. et VANDAM L.D.
Cyclopropane effects on renal function in normal man.
Anesthesiology, 1967, 28, 547.
53. DE WARDENER H.E., MILLS I.H., CLAPHAM W.F. et HAYTER C.J.
Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog.
Clin. Sci. 1961, 21, 249.
54. DIRKS J.H., CIRKSENA W.J. et BERLINER R.W.
The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 1160.
55. DOCHIOS M. et DREIFUS L.S.
Antidiuretic hormone studies in patients presenting edema.
Am. J. Med. Sci., 1951, 222, 538.
56. DRISCOLL F.E., MAULTSBY M.M., FARRELL G.L. et BERNE R.M.
Aldosterone secretion in experimental congestive heart failure.
Am. J. Physiol., 1957, 191, 140.
57. EARLEY L.E. et FRIEDLER R.M.
The effects of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 542.

58. EDELMAN I.S., LEIBMAN J., O'MEARA M.P. et BIRKENFELD L.W.
Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 1236.
59. FRIEDBERG F.K.
Maladies du coeur, tome I, p. 162.
Librairie Maloine, Editeur, 1959.
60. GAUER O.H.
Osmocontrol versus volume control.
Fed. Proc., 1968, 27, 1132.
61. GENEST J., GRANGER P., DE CHAMPLAIN J. et BOUCHER R.
Endocrine factors in congestive heart failure.
Am. J. Cardiology, 1968, 22, 35.
62. GILMORE J.P.
Contribution of cardiac nerves to the control of body salt and water. Fed. Proc., 1968, 27, 1156.
63. GOODYER A.V.N.
Renal function and renal impairment in congestive heart failure.
In : Heart kidney and electrolytes, edited by C.K. Friedberg, Grune and Stratton, New-York-London, 1962, p.89-106.
64. GROSS F., BRUNNER H. et ZIEGLER M.
Renin angiotensin system, aldosterone and sodium balance.
Rec. Progr. Hormone Res., 1965, 21, 119.
65. HABIF D.V., PAPPER E.M., FITZPATRICK H., LOWRANCE P. SMYTHE C.Mc C. et BRADLEY S.E.
The renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether and thiopental anesthesia, operation and the immediate post-operative period.
Surgery, 1951, 30, 241.

66. HANDLER J.S., BENSINGER R. et ORLOFF J.
Effect of adrenergic agents on toad bladder response to ADH
3'5'-AMP, and theophylline.
Amer. J. Physiol., 1968, 215, 1024.
67. HELLER B.I. et JACOBSON W.E.
Renal hemodynamics in heart disease.
Am. H. Jour., 1950, 39, 188.
68. HEYROUSKY
Cl. Chim. Acta, 1956, 1, 470.
69. HICKIE J.B. et LAZARUS L.
Aldosterone metabolism in cardiac failure.
Australasian Ann. Med., 1966, 15, 289.
70. HIGGINS J.T. Jr., DAVIS J.O., URQUHART J. et OLICHNEY M.J.
Increased plasma level of renin in experimental secondary
hyper-aldosteronism.
Amer. J. Physiol. 1964, 207, 814.
71. HIMBERT J., SCEBAT L. et LENE GRE J.
Anomalies circulatoires et physiopathologie du rein cardiaque.
La France Médicale, 1955, 5, 3.
72. HORSTER M. et THURAU K.
Micropuncture study on the filtration rate of single superficial
and juxta-medullary glomeruli in the rat-kidney.
Pflug. Arch. Ges. Physiol., 1968, 301, 162.
73. HUDSON R.E.B.
Cardiovascular pathology,
Edward Arnolt editor, 1965.
74. JAENIKE J.R. et WATERHOUSE C.
Effect of sustained vaso-pressin administration in man.
Clin. Research, 1959, 7, 272.
75. JAENIKE J.R. et WATERHOUSE C.
Body fluid alterations during the development of and recovery from
hyponatremia in heart failure.
Am. J. Med., 1959, 26, 862.

76. JAENIKE J.R. et WATERHOUSE C.
The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man.
J. Clin. Endocrinology, 1961, 21, 231.
77. JOHNSTON C.I. et DAVIS J.O.
Evidence from cross circulation studies for a humoral mechanism in the natriuresis of saline loading.
Proc; Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 21, 1058.
78. JOHNSON J.A., MOORE W.W. et SEGAR W.E.
Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormone titers in dogs.
Amer. J. Physiol. 1969, 217, 210.
79. JOHNSTON C.I? DAVIS J.O., ROBB C.A. et MACKENZIE J.W.
Plasma renin in chronic experimental heart failure and during renal sodium "escape" from mineralocorticoids.
Circul. Res. 1968, 22, 113.
80. KALOYANIDES G.J., CACCIAGUIDA R.J., PAELO N.C. et BROSH J.G.
Increased sodium reabsorption in the proximal and distal tubule of caval dogs.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1543.
81. KLEEMAN C.R., MAXWELL M.H. et ROCKNEY R.
Production of hypertonic urine in humans in the probable absence of antidiuretic hormone (ADH).
Proc. Soc. Exp. Biol. med., 1967, 96, 189.
82. KLOPPENBORG P.W.C., BENRAAD T.J. et MAJOOR C.L.H.
The secretion rate of aldosterone in patients with heart failure.
Acta Endocrinol., 1967, Suppl. 119, 93.
83. KRUCK F.
Influence of humoral factors on renal tubular sodium handling.
Nephron, 1969, 6, 295.
84. LAMDIN E., KLEEMAN C.R. RUBINI M. et EPSTEN F.H.
Studies on alcohol diuresis. III: the response to ethyl alcohol in certain disease states characterized by impaired water tolerance. J. Clin. Invest. 1956, 35, 386.

85. LARAGH J.H.

Hormones and the pathogenesis of the congestive heart failure :
vasopressin, aldosterone and angiotensin II.
Circulation, 1962, 25, 1015.

86. LEAF A. et MAMBY A.R.

An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular
fluid tonicity.
J. Clin. Invest., 1952, 31, 60.

87. LEAF A., BARTTER F.C., SANTOS R.F. et WRONG O.

Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin
is a fonction of water retention.
J. Clin. Invest., 1953, 32, 868.

88. LENE GRE J. et HIMBERT J.

Les conséquences circulatoires rénales du traitement de
l'insuffisance cardiaque.
La Presse Médicale, 1956, 27, 625.

89. LENZI P., CANIGGIA A., DI PERRI T., GUIMERI R. et RAVENNI G.

Aldosterone in congestive heart failure.
Acta Med. Scand., 1959, 163, 329.

90. LEVINSKY N.G., DAVIDSON D.G. et BERLINER R.W.

Changes in urine concentration during prolonged administration
of vasopressin and water.
Amer. J. Physiol., 1959, 196, 451.

91. LEVINSKY N.G. et LALONE R.C.

Sodium excretion during acute sodium loading in dogs with vena
caval constriction.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 565.

92. LEWY J.E. et WINDHAGER E.E.

Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption
in the rat kidney.
Amer. J. Physiol., 1968, 214, 943.

93. LUETSCHER J.A. et JOHNSON B.B.
Observations on the sodium retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1441.
94. LUETSCHER J.A., CAMARGO C.A., COHN A.P., DOWDY A.J. et CALLAGHAN A.M.
Observations on the metabolism of aldosterone in man.
Ann. Intern. Med., 1963, 59, 1.
95. MARTINEZ-MALDONADO J.A., KURTZMAN N.A., RECTOR F.C. Jr et SELDIN D.W.
Evidence for a hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1091.
96. MARTINO J.A. et EARLEY L.E.
Demonstration that renal hemodynamics and plasma oncotic pressure are mediators of the natriuretic response to volume expansion.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1092.
97. MASSANI Z.M., FINKIELMAN S., WORCEL M., AGREST A. et PALADINI A.C.
Angiotensin blood levels in hypertensive and non-hypertensive diseases.
Clin. Sci., 1966, 30, 473.
98. MAXWELL M.H., BREED E.S. et SCHWARTZ I.L.
Renal venous pressure in chronic congestive heart failure.
J. Clin. Invest., 1959, 29, 342.
99. MERRILL A.J.
Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure : evidence of "forward failure" as primary cause of edema.
J. Clin. Invest., 1946, 25, 389.
100. MILLS B.E., DE WARDENER H.E., CHURCHILL-DAVIDSON H.C. et WYLIE W.D.
The effect on the renal circulation of pentamethonium bromide during anaesthesia. Clin. Sci., 1952, 11, 73.

101. MOKOTOFF R. et ROSS G.
The effect of spinal anaesthesia on the renal sicheemia in congestive heart failure.
J. Clin. Invest., 1948, 27, 335.
102. MOKOTOFF R., ROSS G. et LEITER L.
Renal plasma flow and sodium reabsorption and excretion in congestive heart failure.
J. Clin. Invest., 1948, 27, 1.
103. MOORE F.D., OLESEN K.H., Mc MURREY J.D., PARKER H.V., BALL M.R. et BOYDEN C.M.
The body cell mass and its supporting environment.
Body composition in health and disease.
W.B. Saunders, ed., Philadelphia-London, 1963.
104. MULLER A.F., RIONDEL A.M., MANNING E.L. et MACH R.S.
Study of aldosteronism in normal subjects and oedematous cardiacs.
Me. Wochschr., 1956, 86, 1335.
105. MULROW P.J. et GANONG W.F.
Stimulation of aldosterone secretion by angiotensin. II.
Yale J. Biol. Med., 1961, 33, 386.
106. MURDAUGH H.V.
Production of diuresis in hyponatremic edematous states with alcohol.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 726.
107. ORLOFF J. et BURG M.B.
The pathogenesis of hyponatremia in congestive heart failure.
Progr. Cardiovasc. Dis., 1961, 3, 600.
108. PAUL O., WAWTER G.R., SCHWEITZER A.W. et HAAS G.M.
Pathological changes in congestive heart failure.
Arch. Pathol., 1957, 64, 363.
109. PERLMUTT J.H.
Contribution of carotid and vagal mechanisms.
Fed. Proc., 1968, 27, 1149.

110. PERRY W.F. et FYLES T.W.
Antidiuretic activity of the serum of normal and diseases subjects.
J. Clin. Endocr., 1953, 13, 64.
111. POMERANZ B.H., BIRTCH A.G. et BARGER A.C.
Neural control of intrarenal blood flow.
Amer. J. Physiol., 1968, 215, 1067.
112. RECTOR F.C. Jr, BRUNNER F.P. et SELDIN D.W.
Mechanism of glomerulo-tubular balance. I. Effect of aortic constriction and elevated ureteropelvic pressure on glomerular size fractionnal reabsorption, transit time and tubular size in the proximal tubule of the rat.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 590.
113. RELMAN A.S. et SCHWARTZ W.B.
The effect of DOCA on electrolyte balance in normal man and its relation to NaCl intake.
Yale J. Biol. Med., 1952, 24, 540.
114. ROUFFIGNAC C. De et MOREL F.
Etude par microdissection de la distribution et de la longueur des tubules proximaux dans le rein de cinq espèces de rongeurs.
Arch. Anat. Microsc. Morph. Exper., 1967, 56, 9.
115. ROUFFIGNAC C. de et MOREL F.
Micropuncture study of water, electrolytes and urea movements along the loops of Henle in *Psammomys*.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 474.
116. ROUFFIGNAC C. De, DEISS S. et BONVALET J.P.
Détermination du taux individuel de filtration glomérulaire des néphrons accessibles et inaccessibles à la microponction.
Pflüg. Arch., 1970, 315, 273.
117. ROUFFIGNAC C. De et BONVALET J.P.
Etude chez le rat des variations du débit individuel de filtration glomérulaire des néphrons superficiels et profonds en fonction de l'apport sodé.
Pflüg. Arch. 1970, 317, 141.

118. SANDERS L.L. et MELBY J.C.
Aldosterone and the edema of congestive heart failure.
Arch. Int. Med., 1964, 113, 331.
119. SEALEY J.E., KIRSCHMAN J.D. et LARACH J.H.
Natriuretic activity in plasma and urine of salt-loaded man and sheep. J. Clin. Invest., 1969, 48, 2210.
120. SEELY J.F. et DIRKS J.H.
Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dogs kidney.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 2330.
121. SELKURT E.E., HALL P.W. et SPENCER M.P.
Response of renal blood flow and clearance to graded partial obstruction of the renal vein.
Amer. J. Physiol., 1949, 157, 40.
122. SIMPSON S.A., TAIT J.F., WETTSTEIN A. NEHER R. EUW J.V. SCHINDLER O. et REICHSTEIN T.
Aldosteron isolierung und eigenschaften über bestandteile der Nebennierenerinde und verwandte stoffe.
Helvet. Chim. Acta, 1954, 37, 1163.
123. SINCLAIR-SMITH B., KARTUS A.A., GENES J. et NEWMAN E.V.
The renal mechanism of electrolyte excretion and the metabolic balance of electrolytes and nitrogen in congestive heart failure. The effect of exercise, rest and aminophyllin.
Bull. John Hopkins Hospital, 1949, 84, 369.
124. SMITH H.W.
The kidney : structure and function in health and disease.
Oxford University Press, editor, 1958, p.663-693.
125. SMITH H.W. et coll.
J. Clin. Invest., 1945, 24, 388.
126. TAIT J.F., BOUGAS J., LITTLE B., TAIT S.A.S. et FLOOD C.
Splanchnic extraction and clearance of aldosterone in subjects with minimal and marked cardiac dysfunction.
J. Clin. Endocrin., 1965, 25, 219.

127. TAKACS L. et BENCSATH P.

I. Intrarenal redistribution of blood flow after splanchnicotomy in the dog.

Life Sci., Oxford, 1967, 6, 2573.

- 127.bis THORBURN G.D., KOPALD H.H., HERD J.A., HOLLENBERG M., O'MORCHOE C.C.C. et BARGER A.C.

Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with 85 KR in the unanesthetized dog.

Circulation, Res., 1963, 13, 290.

128. TRUETA J., BARCLAY A.E., MANIEL P.M., FRANKLIN K.J. et PRICHARD M.M.L.

Studies on the renal circulation.

Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1947.

129. ULICK S., LARAGH J.H. et LIEBERMAN S.

The isolation of a urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex of man.

Trans. Ass. Amer. Physicians, 1958, 71, 225.

130. VANDER A.S., MALVIN R.L., WILDE W.S. et SULLIVAN L.P.

Reexamination of salt and water retention in congestive heart failure. Significance of renal filtration fraction.

Am. J. Med., 1958, 23, 497.

131. VANDER A.J.

Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs.

Amer. J. Physiol., 1965, 209, 659.

132. VEREERSTRAETEN P. et TOUSSAINT C.

Mécanismes de l'excrétion du sodium par le rein du chien. Nephron, 1970, 7, 15.

133. VERNEY E.B.

The antidiuretic hormone and the factors which determine its release.

Proc. Roy. Soc. Med., 1947, 135, 25.

L34. WAGNER H.N.

The influence of autonomic vasoregulatory reflexes on the rate of sodium and water excretion in man.

J. Clin. Invest., 1957, 36, 1319-1327.

135. WESTON R.E., GROSSMAN J., BORUN E.R. et HANENSON I.B.

The pathogenesis and treatment of hyponatremia in congestive heart failure. Am. J. Med., 1958, 25, 558.

136. WINDHAGER E.E., LEWY J.E. et SPITZER A.

Intrarenal control of proximal tubular reabsorption of sodium and water. Nephron, 1969, 6, 247.

137. WOLFF H.P., KOZLOREK Kh. R. et BUCHBORN E.

Hyperaldosteronism in heart disease.

Lancet, 1957, 2, 63.

138. WOLFF H.P., BETTE L., DUSTERDIECK G., JAHNECKE J.

KOBAYASHI T., FRUCK F., LOMMER D. et SCHIEFFER H.

Role of aldosterone in edema formation.

Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, 139, 285.

139. WRIGHT F.S., BRENNER B.M., BENNET C.M., KEIMOWITZ R.I.

BERLINER R.W., SCHRIER R.W., B VERROUST P.J. DE WARDENER H.E. et HOLZGREVE H.

Failure to demonstrate a hormonal inhibitor of proximal sodium reabsorption.

J. Clin. Invest., 1969, 48, 1107.

140. YANKOPOULOS N.A., DAVIS J.O., KLIMAN B. et PETERSON R.E.

Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex to secrete aldosterone in secondary hyperaldosteronism.

J. Clin. Invest., 1959, 38, 1278.

141. YATES T.E., URQUHART J. et HERBST A.L.

Impairment of the enzymatic inactivation of adrenocortical hormones following massive venous congestion of the liver.

Amer. J. Physiol., 1958, 194, 65.

142. ZEHR J.E., JOHNSON J.A. et MOORE W.W.

Left atrial pressure, plasma osmolality, and ADH levels in the unanesthetized ewe.

Amer. J. Physiol., 1969, 217, 1672.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

VU, le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

Vu, le Président de Thèse

M. RAPIN

P.Y. HATT

